



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia
Dział Weryfikacji Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Revolade (eltrombopag)
we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych na
pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem
leczniczym Revolade (eltrombopag)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-433-█/2012

Warszawa, dnia 18.09.2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE
[REDACTED]	NIE	NIE	NIE

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

[REDACTED]

Wykaz skrótów

Agencja	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALT	– Aminotransferaza alaninowa (Alanine Aminotransferase)
AST	– Aminotransferaza asparaginianowa (Aspartate Aminotransferase)
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
AZA	– Azatiopiryna (Azathioprine)
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CFF	– Cyklofosfamid
CI	– (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CsA	– Cyklosporyna A
DAN	– Danazol
DAP	– Dapson
DDD	– Zdefiniowana dawka dobową (Defined Daily Dose)
DEX	– Deksametazon (Dexamethasone)
ELT	– Eltrombopag
EMA	– Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	– Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSH	– Hormon folikulotropowy (Follicle-stimulating Hormone)
GKS	– Glikokortykosteroidy
GnRH	– Gonadoliberyna (Gonadoliberin)
GPs	– Glikoproteiny powierzchniowe na płytkach krwi
HCT	– Hydrokortyzon (Hydrocortisone)
HCV	– Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
HIV	– Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
ICD	– Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych
IgG	– Immunoglobulina typu G (Immunoglobulin type G)
IgM	– Immunoglobulina typu M (Immunoglobulin type M)
ITP	– Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (Primary Immune Thrombocytopenia)
IVIG	– Dożylna immunoglobulina (Intravenous Immune Globulin)
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.)
LY	– Lata życia (Life Years)
MD	– (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MetyIPDN	– Metyloprednizolon
MFM	– Mykofenolan mofetylu
NNT	– (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
P	– wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)
PAR	– Paracetamol
PBL	– Przewlekła białaczka limfocytowa

PDN – Prednizolon

PML – Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (progressive multifocal leukoencephalopathy)

PRED – Prednizon (Prednisone)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

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. Nr 0, poz. 388)

RCT – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Controlled Trial)

ROM – Romiplostym

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

SOC – Terapia standardowa (Standard of Care)

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 – Receptor dla trombopoetyny (Thrombopoietin Receptor)

QALY – Lata życia skorygowane jakością (Quality-Adjusted Life Years)

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.)

WKR – Winkrystyna

WNB – Winblastyna

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

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wniosek wana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
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.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	48
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	66
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	71
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	71
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	75
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	75
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	76
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	76
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	77
9.1. Rekomendacje kliniczne	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	81
13. Źródła.....	86
14. Załączniki	88
15. Spis tabel.....	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15020-167/ISU/12
(23.07.2012)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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)

Lek:

Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., EAN 5909990748204

Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235

Wnioskowane wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)

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)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

█
█

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

GSK Services Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Amgen Europe B.V. – Nplate (Romiplostym)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

23 lipca 2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., EAN 5909990748204
- Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235

stosowanych w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”, o numerze: MZ-PLA-460-15020-167/ISU/12 z dnia 23 lipca 2012 r.

Dostarczone przez wnioskodawcę analizy zostały ocenione pod względem spełnienia wymagań minimalnych i w dniu 30 lipca 2012 r. wysłano pismo o numerze: AOTM-DS-433-11(8)/ŁB/2012 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

Uzupełnienia wpłynęły w dniu 20.08.2012 r. Przesłane przez Podmiot Odpowiedzialny zaktualizowane analizy spełniają wymagania minimalne.

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

Produkt leczniczy Revolade jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie uchwał i stanowisk dotyczących technologii alternatywnych w opinii AOTM przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
romiplostym (Nplate®)			
TPZ Leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010r. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr. 13/2010 z dnia 15 marca 2010r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach 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	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (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.

		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.	
--	--	--	--

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest nazywana zwykle skrótem ITP (z ang. immune thrombocytopenic purpura). ITP to choroba, w której dochodzi do niewyjaśnionego innymi przyczynami spadku liczby płytek krwi poniżej 100 000/ul. W efekcie zwykle pojawiają się objawy krwotoczne, charakterystyczne dla wszystkich typów małopłytkowości.

ITP do niedawna była określana innymi nazwami, takimi jak: małopłytkowość samoistna, idiopatyczna/samoistna plamica małopłytkowa. Najstarsza, historyczna nazwa ITP to „choroba Werlhofa”, pochodząca od nazwiska lekarza, który po raz pierwszy w 1735 roku opisał ją u 10-letniej dziewczynki. Nazewnictwo ITP zmieniło się w ostatnich latach, w momencie kiedy lepiej poznano prawdopodobny mechanizm jej powstawania: ustalono, że najbardziej właściwą nazwą jest „pierwotna małopłytkowość immunologiczna”.

Można wyróżnić kilka postaci ITP.

Pierwszą z nich jest ostra postać choroby, występująca głównie u dzieci.

U dorosłych występuje zazwyczaj przewlekła ITP, trwająca z definicji powyżej 12 miesięcy. Stanowi ona znacznie większy problem niż postać ostra, ponieważ bardzo rzadko ustępuje samoistnie (< 10% przypadków) oraz zwykle powoduje krwawienia i wymaga leczenia. Obserwuje się jednak przypadki samoistnego ustąpienia przewlekłej ITP, zwykle w czasie 6-12 miesięcy od momenty rozpoznania.

Czasem wyróżnia się trzecią postać choroby, tzw. przewlekłą, oporną ITP.

Mówi się o niej w przypadkach, gdy standardowe leczenie nie przyniosło efektu i konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia. Oporna ITP stanowi największy problem, wiąże się z największą liczbą powikłań oraz śmiertelnością.

Niekiedy zdarzają się przypadki ITP o nietypowym przebiegu, na przykład przewlekła postać choroby u dziecka (trwająca nierzadko aż do wieku dorosłego) lub ostra, przemijająca postać u osoby dorosłej. Jest to jednak rzadkość.

Warto również wspomnieć o tzw. „wtórnej ITP”. Mówimy o niej w sytuacji, gdy ITP towarzyszy innej chorobie. Do takich chorób, które sprzyjają wystąpieniu ITP, należą np. zakażenia wirusami HIV i HCV oraz toczeń układowy.¹

Epidemiologia

¹ <http://pacjent.chorobykrwi.pl/index.php/modul-v-45/articles/modul-v1.html>

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

Przedstawiono wyniki ankietowego badania PLATE oceniającego w Polsce częstość występowania, stopień zaawansowania i sposoby leczenia ITP. Badanie to przeprowadzono w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. w 42 ośrodkach, do których zgłosiło się 1331 nowych pacjentów, co pozwala ocenić roczną zachorowalność na ITP w Polsce na 3,5/100 000.²

Etiologia i patogeneza

Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej. Przeciwciała inicjujące reakcję niszczenia płytek krwi należą najczęściej do klasy IgG, zdecydowanie rzadziej do klasy IgA i IgM.

Trombocyty opłaszczane przeciwciałami indukują proces fagocytozy receptorowej, odbywający się przy udziale makrofagów w śledzionie. Przebieg kliniczny choroby uzależniony jest od takich czynników jak: stężenie przeciwciał, stopień aktywacji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin obecnych na komórkach makrofagów, nasilenie procesu trombocytopeny.³

Klasyfikacja ICD-10 D69.3

Obraz kliniczny

Liczba płytek u różnych osób chorych na ITP jest zmienna. Może być zmniejszona tylko nieznacznie, do wartości niezagrażających zdrowiu ani życiu (np. 70-100000/ul), może też spadać do wartości niebezpiecznych, nawet bliskich zeru.

Objawy ITP mogą być różne – od łagodnych, niezaburzających codziennego funkcjonowania krwawień do groźnych dla życia krwotoków. Nie zawsze korelują one z liczbą płytek krwi. Część chorych na ITP skarży się na znaczne zmęczenie. Nie wyjaśniono, dlaczego zmniejszenie liczby płytek krwi powoduje zmęczenie. Bywa ono obecne nawet u tych chorych, którzy nie mają objawów krwotocznych.⁴

Leczenie i cele leczenia

Osoby z liczbą płytek większą niż 30000/ul bardzo rzadko wymagają leczenia. Odwrotnie, osoby z liczbą płytek poniżej 30000/ul zwykle są poddawane leczeniu, nawet jeżeli w danej chwili nie skarżą się na żadne objawy.

Główne metody leczenia ITP mają na celu zahamowanie produkcji przeciwciał lub zmniejszenie ich niszczenia w śledzionie. W pierwszej kolejności u chorych na ITP podejmuje się próbę zastosowania **kortykosteroidów**, hamujących powstawanie autoprzeciwciał. Podaje się je doustnie, w postaci tabletek, w dawce dostosowanej do masy ciała. Efektu w postaci zwiększenia liczby płytek można spodziewać się w ciągu kilku dni do kilku tygodni leczenia. Po uzyskaniu wzrostu poziomu płytek do wartości

² Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 843–849; Krystyna Zawilska „Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu”.

³ Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2005.

⁴ <http://pacjent.chorobykrwi.pl/index.php/modul-v-45/articles/modul-v3.html>

przekraczających 30000/ul (lub większych, jeżeli nadal występują krwawienia), lek stopniowo się odstawia, redukując dawkę co kilka dni. Nie można odstawić kortykosteroidu gwałtownie, ponieważ grozi to rozregulowaniem gospodarki hormonalnej organizmu. U większości chorych (ponad 90%) podanie kortykosteroidu powoduje pożądany wzrost liczby płytek. Efekt ten rzadko jest jednak trwały – po odstawieniu leku liczba płytek ponownie spada. Terapii nie należy kontynuować długo z uwagi na liczne działania niepożądane, dlatego w przypadku tzw. „zależności od kortykosteroidów” (czyli w sytuacji, gdy ich odstawienie powoduje nawrót małopłytkowości) lekarze sięgają po kolejne linie leczenia. Może się również zdarzyć, że podanie kortykosteroidu nie spowoduje żadnego wzrostu liczby płytek krwi. Należy wówczas kontynuować terapię przez kilka tygodni, aby upewnić się, że efekt nie nastąpi z opóźnieniem. Następnie należy stopniowo odstawić lek, aby nie zwiększać ryzyka działań niepożądanych, które mogą pojawić się przy dłuższym jego stosowaniu. Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów dłużej niż 4 tygodnie, niezależnie od tego, czy są one skuteczne, czy nie. Wyjątkiem od tej reguły są niektóre przypadki przewlekłej, opornej ITP, gdy po wypróbowaniu wielu metod leczenia lekarze czasem zalecają długotrwałe stosowanie małych dawek kortykosteroidu, o ile nie ma innych szans na uzyskanie wzrostu liczby płytek, występują istotne krwawienia, które sprawiają, że zwiększenie liczby płytek jest konieczne, oraz chory nie ma poważnych działań niepożądanych terapii.

Postępowanie terapeutyczne wygląda zupełnie inaczej, gdy pacjent gwałtownie krwawi lub wymaga pilnej operacji. Zdarza się, że ITP rozpoznaje się właśnie w takiej nagłej sytuacji – ostrego krwotoku, wypadku, silnego urazu lub operacji. Wówczas czekanie na efekt kortykosteroidów nie wchodzi w grę, ponieważ wzrost liczby płytek trzeba uzyskać jak najszybciej. Można to osiągnąć, podając kortykosteroidy w postaci dożylniej lub dożylnie immunoglobuliny. W stanach zagrażających życiu dodatkowo podaje się dożylnie **koncentraty krwinek płytkowych** (KKP). W ITP są one zasadniczo niewskazane, ponieważ nie powodują istotnego zwiększenia liczby płytek (przetoczone dożylnie „obce” płytki krwi żyją równie krótko, co własne płytki chorego, i są równie szybko niszczone w śledzionie), jednak stosuje się je w stanach nagłych, aby zwiększyć szanse pacjenta na opanowanie krwotoku. Przetoczenia KKP nie są oczywiście wolne od powikłań, jednak mogą być korzystne przy bardzo małej liczbie płytek krwi oraz w stanach zagrożenia śmiertelnym krwotokiem.

Niekiedy kortykosteroidy nie mogą zostać zastosowane jako pierwsza linia terapii. Istnieją pewne przeciwwskazania do tych leków, do których należy na przykład aktywne zakażenie, jaskra, niewydolność nerek lub choroba wrzodowa. W niektórych sytuacjach (przeciwwskazań do kortykosteroidów, w pewnych okresach ciąży) w pierwszej kolejności podaje się dlatego **dożylnie immunoglobuliny** (IVIG – ang. intravenous immunoglobulin). Powodują one szybki wzrost liczby płytek (zwykle w ciągu 24 godzin), utrzymujący się przez kilka tygodni. Ich działanie polega na blokowaniu komórek, które w śledzionie niszczą płytki krwi (tzw. makrofagów). Działania niepożądane nie są częste i obejmują bóle i zawroty głowy, gorączkę, dreszcze, nudności oraz poty. Koszt IVIG jest jednak bardzo duży, znacznie większy niż kortykosteroidów. IVIG stosuje się również, jak wspomniano wyżej, w nagłych stanach (operacje, poważne krwotoki), gdy liczbę płytek trzeba zwiększyć od razu. W niektórych krajach w takich samych sytuacjach, jak IVIG, stosuje się immunoglobulinę anty-RHD. Nie jest ona obecnie dostępna w Polsce.

W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub pacjent jest od nich zależny (liczba płytek spada po ich odstawieniu), choremu proponuje się poddanie się zabiegowi usunięcia

śledziony. Usunięcie tego narządu (czyli tzw. **splenektomia**) sprawia, że znika główne miejsce niszczenia płytek, przez co u większości pacjentów ich liczba we krwi rośnie. Splenektomia daje szansę na całkowite wyleczenie ITP – nie usuwa wprawdzie przeciwciał, lecz stabilizuje liczbę płytek i stwarza szansę, że pacjent nie będzie wymagał dalszego leczenia. U części osób splenektomia jest jednak nieskuteczna – nie powoduje wzrostu liczby płytek. U pewnego odsetka (ok. 20%) tych osób, u których płytki wzrosły, dochodzi poza tym do ponownego ich spadku w ciągu kilku miesięcy, a nawet lat.

Niepowodzenie splenektomii oznacza, że mamy do czynienia z oporną postacią ITP. W leczeniu opornej ITP stosowano wiele licznych leków, do których należą na przykład: rytuksymab, danazol, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna). Niekiedy konieczne jest połączenie ze sobą dwóch lub trzech leków, a nawet zastosowanie chemioterapii (podobnej, jak w chorobach nowotworowych szpiku). Leki immunosupresyjne oraz chemioterapia mają poważne działania niepożądane, do których należy upośledzenie funkcjonowania szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płód (u kobiet w ciąży), a także wtórne nowotwory.

W niektórych przypadkach przewlekłej, opornej ITP, gdy mimo stosowania wielu metod leczenia nie udaje się zwiększyć liczby płytek do wartości bezpiecznych (powyżej 30000/u), lekarz oraz sam chory stają przed poważnym dylematem. Muszą wspólnie rozważyć, czy podejmować dalsze próby leczenia i stosować przewlekłe leki, obarczone licznymi działaniami niepożądanymi, czy odstąpić od leczenia i zaakceptować ryzyko krwawień związane z małą liczbą płytek. Decyzja jest zawsze podejmowana indywidualnie i zależy od wielu czynników, między innymi od stylu życia, charakteru pracy oraz preferencji samego chorego.

Od niedawna w leczeniu chorych na ITP pojawiła się dodatkowa możliwość, szczególnie obiecująca dla pacjentów z przewlekłą, oporną postacią choroby. Wprowadzono na rynek tzw. **analogi receptora trombopoetyny** (romiplostim i eltrombopag – preparaty Nplate oraz Revolade), które naśladują działanie własnej trombopoetyny organizmu. Trombopoetyna jest białkiem, które pobudza megakariocyty do produkcji płytek. Okazuje się, że wytwarzana przez organizm chorego na ITP trombopoetyna nie stymuluje szpiku kostnego w maksymalnym możliwym stopniu, a dzięki zastosowaniu sztucznej substancji proces ten można znacznie wzmocnić. W efekcie dochodzi do zwiększenia liczby płytek, pomimo iż przeciwciała przeciw płytkowe nadal są obecne we krwi. W prowadzonych badaniach klinicznych analogi receptora trombopoetyny wykazały skuteczność zarówno w drugiej, jak i trzeciej linii leczenia (u chorych z zachowaną śledzioną oraz po jej usunięciu). Dają one szansę na kontrolowanie choroby przy niewielkim ryzyku działań niepożądanych. Sposób ich podawania jest bardzo wygodny: Nplate podaje się podskórnie raz w tygodniu, Revolade doustnie. Oba leki są już stosowane w ośrodkach hematologicznych, choć szerszy dostęp do nich ogranicza wysoki koszt (trwają starania o ich refundację). Muszą one być stosowane stale, tzn. po odstawieniu preparatu u prawie wszystkich chorych małopłytkowość nawraca.⁵

Rokowanie

Samoistne remisje – spontaniczna poprawa występuje u mniej niż 5% chorych nieleczonych. Badania wskazują jednak, że choć główną przyczyną powikłań ITP są krwawienia, to śmiertelność z tego powodu nie przekracza 1%, oraz że choroba w większości przypadków nie ma gwałtownego przebiegu i zazwyczaj nie

⁵ <http://pacjent.chorobykrwi.pl/index.php/modul-v-45/articles/modul-v5.html>

zagroza życiu chorych. U pacjentów dorosłych ITP ma charakter przewlekły, z okresami remisji oraz zaostrzeń. Nasilenie objawów jest zmienne i waha się od łagodnych – przyjmujących postać niewielkich rozmiarów zasinień skórnych i krwawień z dziąseł, do zagrażających życiu krwotoków do centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego.

Powyższa charakterystyka nie dotyczy jednakże pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii I (GKS, immunoglobuliny) i II linii (splenektomia). Pacjenci ci mają znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz również na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa). Wykazano, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów ryzyko zgonu jest 1,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej (CI95% [1,1; 2,2]), natomiast w przypadku chorych, którzy 2 lata po postawieniu diagnozy w dalszym ciągu mają bardzo niską liczbę płytek (<30 tys./mm³), ryzyko to wzrasta do 4,2 (CI95% [1,7-10,0]).

Przebieg choroby oraz odpowiedź na leczenie zależą od wielu czynników, m. in. od aktywności receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin w obrębie makrofagów, stężenia przeciwciał przeciwplatek oraz od rodzaju tych przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy IgM, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny IgG.⁶

przeciwciał. Określenie rodzaju przeciwciał ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko GP Ib/IX, które należą najczęściej do klasy IgM, mają cięższe objawy skazy i znacznie gorzej reagują na leczenie niż pacjenci, u których przeważają immunoglobuliny IgG.⁷

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., EAN 5909990748204 Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., 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 przezłonową 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.

⁶ raport HTA Consulting

⁷ raport HTA Consulting

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna										
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20.11.2008 (USA) 11.03.2010 (UE)										
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	20.11.2008 (USA) 11.03.2010 (UE)										
Wnioskowane wskazanie	1. dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). 2. leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.										
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>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. 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.</p> <p>Dostosowanie dawki w zależności od aktualnej liczby płytek znajduje się w tabeli poniżej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi</th> <th>Dostosowanie dawki lub inne działania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 000/μl 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/μl do \leq 150 000/μl</td> <td>Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej plamicy małopłytkowej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.</td> </tr> <tr> <td>> 150 000/μl do \leq 250 000/μl</td> <td>Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.</td> </tr> <tr> <td>> 250 000/μl</td> <td>Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość \leq 100 000/μl, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.</td> </tr> </tbody> </table> <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. Tabletki należy stosować doustnie. 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>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	< 50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.	\geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej plamicy małopłytkowej, 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.
Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania										
< 50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.										
\geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej plamicy małopłytkowej, 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.										
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak										
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.										
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK										

	Ze względu na niską liczbę pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową choroba ta jest uważana za rzadko występującą. Dlatego też w dniu 3 sierpnia 2007 r. preparat Revolade uznano za lek sierocy.
--	---

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████ ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Kwalifikacja do programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nie dotyczy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak propozycji zawarcia instrumentu dzielenia ryzyka

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)				
Cel programu	Ochrona chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie i utrzymanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi powyżej poziomu ryzyka krwotocznego. W tym : -Zmniejszenie ryzyka krwawień, w tym krwawień istotnych klinicznie (2-4 wg WHO) - Zmniejszenie częstości stosowania leczenia „ratunkowego”(doraźnego) - Redukcja konieczności stosowania leczenia standardowego (towarzyszącego) ITP.* - Uzyskanie poprawy jakości życia				
Kryteria włączenia do programu	-wiek: ≥ 18 lat -rozpoznanie: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) -niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy dożylnie immunoglobuliny -nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 G/l i objawami skazy krwotocznej lub przeciwwskazania do wykonania splenektomii				
Kryteria wyłączenia z programu	-nadwrażliwość na eltrombopag lub którąś substancję pomocniczą -zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 -zwiększenie się aktywności AlAT (> 3 x górna granica normy [ULN]), jeśli wzrost będzie się nadal zwiększać, lub będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, lub będzie związany ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub będzie związany z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby -ciąża i karmienie piersią. -brak reakcji na dawkę 75 mg podawaną przez 4 tygodnie.				
Dawkowanie i sposób podawania	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. 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. Dostosowanie dawki w zależności od aktualnej liczby płytek znajduje się w tabeli poniżej				
	<table border="1"> <tr> <td>Liczba płytek krwi</td> <td>Dostosowanie dawki lub inne działania</td> </tr> <tr> <td>< 50 000/μl po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia</td> <td>Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.</td> </tr> </table>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	< 50 000/μl po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania				
< 50 000/μl po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.				

	<p>≥ 50 000/μl do ≤ 150 000/μl</p>	<p>Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej plamicy małopłytkowej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.</p>
	<p>> 150 000/μl do ≤ 250 000/μl</p>	<p>Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.</p>
	<p>> 250 000/μl</p>	<p>Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.</p> <p>Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤ 100 000/μl, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>U chorych z zaburzeniami czynności wątroby, jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne, to leczenie należy rozpocząć 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. Tabletki należy stosować doustnie. 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> <p>1. Monitorowanie leczenia: Świadczeniodawca zobowiązuje się wykonać następujące badania:</p> <p>a) W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie -morfologia krwi z rozmazem -parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita) -wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością -u chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji -rutynowe badanie okulistyczne</p> <p>b) W celu monitorowania leczenia:</p> <p>W okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek (≥ 50 000/μl przez co najmniej 4 tygodnie): -morfologia krwi z rozmazem, wykonywane co 1 tydzień -parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita) wykonywane co 2 tygodnie ,</p> <p>Po uzyskaniu stabilnej liczby płytek , wykonywane co 1 miesiąc: -morfologia krwi z rozmazem -parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita),</p> <p>W przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii - Biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie</p> <p>Monitorowanie leczenia w programie obejmuje również ocenę odpowiedzi na leczenie oraz stopnia nasilenia działań niepożądanych (ocena stopnia toksyczności według skali WHO). Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>2. przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych</p>	
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Czas trwania leczenia eltrombopagiem jest zależny od reakcji leczniczej.</p> <p>Chorzy którzy zareagowali na leczenie pozostają na stałe w programie.</p> <p>Chorzy którzy nie zareagowali na dawkę 75 mg podawaną przez 4 tygodnie (brak zwiększenia liczby płytek o więcej niż 10 G/l i/lub utrzymywanie się objawów skazy krwotocznej) są wyłączeni z programu</p>	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010	Komisja wskazuje, iż opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości po nieskutecznym leczeniu konwencjonalnym są ograniczone i wydała opinię na temat potencjalnych komparatorów: - romiplostym - immunoglobuliny podawane dożylnie jako lek stosowany doraźnie
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011	Romiplostym jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą immunologiczną małopłytkowość nie reagujących na leczenie aktywną terapią standardową ani doraźną oraz pacjenci w ciężką postacią choroby w wysokim ryzykiem krwawień, która wymaga wielokrotnego podawania leków doraźnych
USA	American Society of Hematology, 2011	Pierwsza linia leczenia: - Obserwacja - Kortykosteroidy - Immunoglobuliny podawane dożylnie - Immunoglobulina anty-D Druga linia leczenia: - Jeśli leczenie w pierwszej linii (kortykosteroidy, immunoglobuliny podane dożylnie, immunoglobulina anty-D) przyniosło spodziewany efekt można je kontynuować w razie potrzeby w celu zapobiegania krwawieniom - Jeżeli leczenie w pierwszej linii nie przyniosło spodziewanego efektu, leczenie drugiej linii może stanowić splenektomia, rytuksymab, agoniści receptorów trombopoetyny lub silniejsza immunosupresja.
Polska	Krystyna Zawilska, Maria Podolak-Dawidziak, Krzysztof Chojnowski, Jerzy Windyga, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Anna Klukowska w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010;120(suppl)	[Redacted] Wytyczne nie odnalezione przez analityka.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” 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
█	różne rodzaje immunosupresji jak np.: winkrystynian, endoksan (in.cyklofosfamid- przypis), imuranjek hormonalny - danazol	leczenie III i II rzutu tj.różne rodzaje immunosupresji jak np.: winkrystynian, endoksan (in.cyklofosfamid- przypis), imuranjek hormonalny - danazol	winkrystynian, endoksan (in.cyklofosfamid- przypis), imuranjek hormonalny - danazol	Nie ma takiej technologii. Przed leczeniem Revolade umieściłbym możliwość leczenia rytuksymabem, które jest tańsze, a lek może przynieść elekt. Dopiero jeśli te możliwości leczenia nie dadzą efektu wówczas należy sfinansować leczenie pamiętając, że jest to leczenie jak wskazują dotychczasowe dane, na resztę życia, a lek jest drogi. Rytuksymab należałoby umieścić w katalogu do leczenia małopłytkowości immunologicznej aby uniezależnić od łaskawości lekarza urzędnika, a przez to skarb państwa w sumie zaoszczędzi.	winkrystynian, endoksan (in.cyklofosfamid- przypis), imuranjek hormonalny - danazol
█	Danazol, leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna i inne, w tym rytuksymab). Często skojarzenie dwóch różnych leków, niekiedy brak aktywnego leczenia + leczenie ratunkowe jedynie w razie krwawienia (pojedyncze przypadki).		glikokortykosteroidy	Leczenie analogami receptora TPO-R	Rekomendowane jest stosowanie analogów TPO-R (w tym eltrombopagu)

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	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 września 2012 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na recepte we wskazaniach pozarejestrowanych										
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	59,08	74,27	72,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestrowane: 1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; pure red cell aplasia); 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 mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kości szkieletu, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	4,48
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357		120,96	144,47	144,47		ryczałt	3,20
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463		254,34	291,18	291,18		ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426		59,10	74,29	72,99		ryczałt	4,50
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525		122,36	145,97	145,97		ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624		255,04	291,94	291,94		ryczałt	3,20
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716		277,61	316,97	316,97		ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616		104,72	123,10	72,99		ryczałt	53,31
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715		172,37	199,49	145,97		ryczałt	56,72

	mg									
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814		343,44	386,53	291,94		ryczałt	97,79
	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	398,08	445,88	316,97		ryczałt	132,11
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	50,38	61,13	35,03		ryczałt	29,30
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki a kilujące - cyklofosfamid	41,81	53,72	53,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowosci 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	102,76	123,94	123,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	ryczałt	3,73
	Danazol Polfarmex, tabl. 200 mg	100 tabl. (fiol.)	5909990925339		102,60	123,77	123,77	Refundowane wskazania pozarejestacyjne: Małopłytkowosc autoimmunizacyjna oporna na leczenie ; Zespół mielodysplastyczny (MDS)	ryczałt	3,56

Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,24	3,68	0,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. (w tym idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych – na podstawie ChPL)	ryczałt	3,68
	Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016		4,15	5,49	3,54		5,15	
	Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023		13,50	18,59	17,71		6,21	
	Encorton, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		7,33	9,93	7,09		6,04	
	Encorton, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		9,87	14,17	14,17		4,27	
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w tym: przewlekła oporna plamica małopłytkowa (ChPL)	ryczałt	3,20
	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990232826		17,28	22,90	18,25		ryczałt	7,85

	Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211		31,21	39,53	30,41		ryczałt	12,32
	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810		50,22	63,09	60,82		ryczałt	5,83
Methylprednisolonum	Medrol, tabl. , 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	82.3. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	7,30	10,28	8,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W tym samoistna płamica małopłytkowa (z ChPL)	ryczałt	5,31
	Medrol, tabl. , 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215		51,68	64,17	54,45		ryczałt	21,10
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
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p>										
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	28,02	28,02	Obejmuje samoistną płamicę małopłytkową	bezpłatne	0 zł

	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	134,51	134,51		bezpłatne	0 zł
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	277,34	277,34		bezpłatne	0 zł

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla eltrombopagu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano romiplostym oraz placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
romiplostym	-jedyne komparatory zarejestrowane we wskazanym, ze skutecznością wykazaną w badaniach RCT o podobnym mechanizmie działania i stosowane w tej samej linii leczenia -15.03.2010 zakwalifikowany przez AOTM do świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego („Leczenie opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej”)	Wybór zasadny
rituksymab	Nie podjęto próby porównania pośredniego, gdyż badania typu serii przypadków nie są wystarczające do potwierdzenia skuteczności terapii, a tym bardziej nie nadają się do przeprowadzenia porównania pośredniego.	Ze względu na ograniczenia związane z rejestracją rytuksymabu i jego stosowanie off-label nie jest przydatne wskazywanie go jako komparatora.
placebo	-ze względu na brak opublikowanych badań porównujących bezpośrednio eltrombopag z romiplostymem.	

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

Również inne leki stanowiące ogólną praktykę kliniczną w leczeniu opornej ITP zostały pominięte ze względu na brak udowodnionej skuteczności.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy zostały wskazane następujące przeglądy systematyczne: **Vesely 2004/ IIIA** oraz **Godeau 2007/ III A**, **Catala-Lopez 2012, IA**

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo eltrombopagu.

Przeprowadzone wyszukiwanie nie wykazało różnic w znalezionych przeglądach systematycznych.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną eltrombopagu w przewlekłej ITP opornej na leczenie.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Catala-Lopez; IA, 2012 Badanie uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie bezpieczeństwa	Cel: ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów stosujących agonistów receptora dla tromboopoetyny Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy: PubMed, SCOPUS, Cochrane Central Register, inne	Populacja: dorośli Interwencja/ Komparatory: ELT,ROM, PLC Punkty końcowe: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe Metodyka: RCT Inne: Włączano badania bez względu na jednostkę chorobową (ITP, nowotwory lite, przewlekła choroba wątroby)	Włączone badania : 8 (12 publ kacji); 5 dot. ELT, 6 dot. ITP. Wyniki i Wnioski autorów przeglądu: Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 3,1% CI95% [1,8; 4,4%] w grupie stosującej TPO-R oraz 1,7% CI95% [0,3; 3,1%] w grupie kontrolnej (PLC lub standardowe leczenie). Metaanaliza wyników wszystkich badań wykazała, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TPO-R a grupą kontrolną odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR = 1,49 CI95% [0,68; 3,27]). Podobne wyniki uzyskano w podgrupie badań przeprowadzonych w populacji ITP (RR = 1,09 CI95% [0,40; 2,96])
Liebman 2008; III A	bd	Populacja: dorośli Interwencja / Komparatory: ROM, PLC Punkty końcowe: bd Metodyka: bd	Włączone badania : 8 Wyniki i Wnioski autorów przeglądu: Pacjenci otrzymujący ROM charakteryzują się mniejszą łączną liczbą AE w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC. Nie zaobserwowano jasnego związku pomiędzy poziomem płytek krwi a epizodami związanymi z krzepnięciem krwi. ROM wydaje się być dobrze tolerowanym lekiem, a ilość AE nie wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu leczenia.
Profit 2006; III A	Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd 10 baz (Medline, Embase, Cochrane) (X - XII 2005)	Populacja: bd Interwencja/Komparatory: ELT Punkty końcowe: bd Metodyka: bd Inne: Publikacje w języku angielskim	Włączone badania: 7 Kluczowe wyniki i Wnioski autorów przeglądu: Eltrombopag jest we wczesnych fazach badań klinicznych. Dostępne są wyniki dwóch badań I i II fazy, które określono jako zachęcające. Wyniki badania I fazy wykazały, że dawka leku ≥ 30 mg powoduje wzrost PLT i jest generalnie dobrze tolerowana.
Ramanarayanan 2006; III A Meta-analiza.	Przeszukane bazy: Pub-Med	Populacja: dorośli Interwencja/Komparatory: RTX 375 mg/m ² /tydz. przez 4 kolejne tyg. Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie (CR, PR); PLT, czas trwania odpowiedzi; czas do wystąpienia odpowiedzi; AE Metodyka: bd Inne: Publikacje w języku angielskim	Włączone badania: 15 badań Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Leczenie opornej lub nawracającej ITP jest oparte na badaniach retrospektywnych. Brakuje właściwych wytycznych dot. leczenia. Podawanie RTX jest związane z uzyskaniem odpowiedzi na lek u 55% pacjentów.

Zeng 2011; III A	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 10 baz (MEDLINE (1950 – III 2011), EMBASE (1974 - III 2011; Cochrane (<i>The Cochrane Library</i> 2011, Issue 3)</p>	<p>Populacja: Dzieci i dorośli, obu płci Interwencja/Komparatory: Agoniści TPO R/ placebo, brak leczenia, inne leki, splenektomia, inny typ agonisty TPO R lub inna dawka tego samego leku Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: przeżycie całkowite, częstość występowania poważnych krwawień (stopień III-IV wg. WHO) Drugorzędowe: Całkowita odpowiedź (zwiększenie liczby płytek krwi, trwała + przejściowa), wszystkie typy odpowiedzi na leczenie (CR, PR), odpowiedź trwała, czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu liczby płytek krwi, częstość występowania i dotkliwość krwawień, częstość AE Metodyka: Randomizowane, kontrolowane, wykluczano badania quasi-randomizowane i cross-over Inne: Brak restrykcji językowych</p>	<p>Włączone badania: 6 Kluczowe wyniki i Wnioski autorów przeglądu : Nie ma dowodów potwierdzających, że agoniści TPO R są skuteczni w leczeniu przewlekłej ITP. W porównaniu do PLC lub standardowej opieki medycznej, pomimo statystycznie znacząco podniesionej liczby płytek krwi, nie ma dowodów na ograniczanie częstości występowania poważnych krwawień przez agonistów TPO R w przewlekłej ITP. W celu oceny wpływu agonistów TPO R na całkowite przeżycie potrzebne są dalsze badania. Działania niepożądane związane ze stosowaniem agonistów TPO R są podobne do związanych z PLC i standardową opieką medyczną.</p>
Godeau 2007/ III A, Badanie uwzględnione przez wnioskodawcę	<p>Przeszukane bazy: Medline</p>	<p>Populacja: ITP Interwencja: GKS, IVIG, Anty-D, SPL, RTX, DAN, DAP, AZA, AV, CsA, MFM, interferon i inne Punkty końcowe: bd Metodyka: Przeglądy, badania kliniczne RCT i nRCT Inne: Publikacje w języku angielskim</p>	<p>Kluczowe wyniki i Wnioski autorów przeglądu : Na podstawie przeglądów systematycznych (Vesely 2004 i Godeau 2007) dotyczących terapii stosowanych u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na leczenie ustalono, że: -pomimo braku randomizowanych badań klinicznych najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z oporną ITP wydaje się być rytuksymab, -część pacjentów po splenektomii może odnieść korzyści ze stosowania GKS oraz immunoglobulin, natomiast dane dotyczące wysokich dawek deksametazonu są ograniczone, -retrospektywne badania, oparte na małej próbie, wskazują na skuteczność danazolu, jednakże dotyczy to przede wszystkim mniej zaawansowanych postaci choroby, -cyklofosfamid i cyklosporyna cechują się sporą toksycznością, a dane odnośnie ich skuteczności są ograniczone, -azatiopryna wydaje się być lekiem dobrze tolerowanym, a ograniczone dane sugerują, że może być skuteczna w przewlekłej ITP, brak jednak danych na temat efektów długoterminowych, -alkaloidy winka mogą przejściowo podnosić liczbę płytek, jednakże prawdopodobieństwo uzyskania długotrwałej odpowiedzi jest niewielkie, -badania bez grupy kontrolnej wskazują, że mykofenolan mofetilu zwiększa liczbę płytek krwi, aczkolwiek długoterminowa skuteczność (po odstawieniu leku) nie została potwierdzona.</p>
Vesely 2004 / IIIA Badanie uwzględnione przez wnioskodawcę	<p>Przeszukane bazy: PubMed</p>	<p>Populacja: >16 r.ż., ITP ≥3 mies., SPL; PLT <50 tys./mm³ Interwencja: AZA, AV, DAN, DEX, RTX, interferon, CsA, Wit. C, DAP, MFM i inne Punkty końcowe: bd Metodyka: Bez względu na metodykę Inne: Publikacje w języku angielskim</p>	<p>Kluczowe wyniki i Wnioski autorów przeglądu : Na podstawie przeglądów systematycznych (Vesely 2004 i Godeau 2007) dotyczących terapii stosowanych u pacjentów z przewlekłą ITP oporną na leczenie ustalono, że: -pomimo braku randomizowanych badań klinicznych najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z oporną ITP wydaje się być rytuksymab, -część pacjentów po splenektomii może odnieść korzyści ze stosowania GKS oraz immunoglobulin, natomiast dane dotyczące wysokich dawek deksametazonu są ograniczone, -retrospektywne badania, oparte na małej próbie, wskazują na skuteczność danazolu, jednakże dotyczy to przede wszystkim mniej zaawansowanych postaci choroby, -cyklofosfamid i cyklosporyna cechują się sporą toksycznością, a dane odnośnie ich skuteczności są ograniczone, -azatiopryna wydaje się być lekiem dobrze tolerowanym, a ograniczone dane sugerują, że może być skuteczna w przewlekłej ITP, brak jednak danych na temat efektów długoterminowych, -alkaloidy winka mogą przejściowo podnosić liczbę płytek, jednakże prawdopodobieństwo uzyskania długotrwałej odpowiedzi jest niewielkie, -badania bez grupy kontrolnej wskazują, że mykofenolan mofetilu zwiększa liczbę płytek krwi, aczkolwiek długoterminowa skuteczność (po odstawieniu leku) nie została potwierdzona.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania, strategia przeprowadzona została w sposób właściwy i zgodny z wymaganiami AOTM oraz była adekwatna do przedmiotu analizy. Aktualizacja podstawowych baz została przeprowadzona z datą odcięcia na marzec 2012 r.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (wymienione poniżej). Przeszukano również serwisy internetowe.

Nie wykryto błędów w hasłach kwerend, słowa kluczowe zostały prawidłowo dobrane. Nie stwierdzono niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 niezależnie działające osoby. Nie odnaleziono odstępstw od przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W ramach analizy weryfikacyjnej raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny przeprowadzono własne wyszukiwanie, które potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane po dacie złożenia wniosku.

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, Wnioskodawca korzystał z:

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

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) Wnioskodawca korzystał z :

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed CENTRAL (przez PubMed),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews,

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

- Rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, URPL),
- The British Committee for Standards in Haematology (BCSH),
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research,
- BIOSIS Previews – Science – Thomson Reuters,
- CINAHL Database,
- PsycINFO,
- Health Canada,
- Strona Polskiego Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów,
- Strona internetowa American Society of Hematology,
- Strona internetowa European Hematology Association,
- International Society for Experimental Hematology (ISEH),
- Doniesienia konferencyjne:
 - ASH Annual Meeting and Exposition Online Program and Abstracts do 2011 roku włącznie,
 - 13th Congress of the European Hematology Association, June 12-15 2008, Copenhagen, Denmark, Abstracts,
 - 14th Congress of the European Hematology Association, 4–7 June 2009, Berlin, Germany, Abstracts.
 - 15th Congress of the European Hematology Association, 10–13 June 2010, Barcelona, Spain, Abstracts,
 - 16th Congress of the European Hematology Association, 9–12 June 2011, London, UK, Abstracts.

Pierwsze przeszukanie źródeł informacji medycznej Wnioskodawca przeprowadził w okresie od października 2009 do lutego 2010 roku, natomiast kolejne w ramach aktualizacji w czerwcu i lipcu 2011 roku oraz w marcu 2012 roku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu	-badania, w których włączano pacjentów z wtórną ITP -badania przeprowadzone na dzieciach (poniżej 16. roku życia) -badania przeprowadzone na populacji innej niż kaukaska	Populację docelową określono zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, niemniej jednak kryteria włączenia badań do analizy w zakresie charakterystyki populacji zdefiniowano nieco szerzej ograniczając się jedynie do określenia stopnia zaawansowania oraz linii terapii. Wyszukiwania nie zawężano natomiast do statusu splenektomii (po zabiegu lub z przeciwwskazaniami), gdyż nie we wszystkich badaniach informacje takie były dostępne.
Interwencja	eltrombopag		

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Komparatory	romiplostym placebo		
Punkty końcowe	-odpowiedź na leczenie -krwawienia -działania niepożądane ogółem -ciężkie działania niepożądane -utrata z badania z powodu działań niepożądanych -zgon -jakość życia		
Typ badań	-randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia -badania nierandomizowane z grupą kontrolną -badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej -przeglądy systematyczne	-badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski	
Inne kryteria		wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w dawkach innych niż zarejestrowane.	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 3 badania porównujące eltrombopag z placebo (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE) i 2 badania porównujące romiplostym z placebo (Kuter 2008, Bussel 2006a).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 16 badań (z randomizacją lub bez). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Eltrombopag				
Bussel 2007 Sponsor: GlaxoSmithKline	-randomizowane, -podwójnie zaślepienie; -wieloośrodkowe (44 ośrodki), <u>Okres leczenia:</u> 6 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg. Badanie zaprojektowane w celu wykazania przewagi	<u>Schemat leczenia:</u> ELT: 30 mg/d ELT: 50 mg/d ELT: 75 mg/d PLC <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, IVIG	<u>Kryteria włączenia:</u> - > 18 lat, - ITP ≥ 6 mies. - ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, - liczba płytek krwi < 30 000/μl, - zakończenie innych terapii ITP na 2 tyg. przed włączeniem do badania; - prawidłowa antykoncepcja (kobiety w wieku rozrodczym), - prawidłowy poziom neutrofilii, retykulocytów, kreatyniny, enzymów wątrobowych; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna ITP (HIV, HCV, toczeń rumieniowaty układowy), - poziom hemoglobiny < 10g/dl, - zastoinowa niewydolność serca,	<u>Pierwszorzędowe :</u> - liczba płytek krwi, <u>Drugorzędowe:</u> - krwawienia, - poziom trombopoetyny, - jakość życia <u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

			<p>-arytmia, zakrzepica <1 rok przed włączeniem do badania, -zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies.; -ciąża, karmienie piersią,</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ELT (30 mg/d): n = 30 ELT (50 mg/d): n = 30 ELT (75 mg/d): n = 28 PLC: n = 29</p>	
<p>Bussel 2009</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<p>-Randomizowane, -podwójnie zaślepione -wieloośrodkowe, -międzynarodowe (63 ośrodki, 23 kraje); -III faza</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 6 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ELT: 50 mg/d PLC: 50 mg/d</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, AZA, DAN, CsA, MFM</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> w 3 tyg., jeśli liczba płytek krwi < 50 000/μl dawka ELT 75 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - >18 lat, - ITP \geq6 mies, - \geq1 wcześniejsza terapia ITP, -liczba płytek krwi <30 000/μl, -dodatkowe terapie ITP tylko w sytuacjach zagrożenia; -zakończenie innych terapii (IVIg, immunomodulatorami, CFF, RTX) na 2 tyg. przed włączeniem do badania, -prawidłowy poziom enzymów wątrobowych i kreatyniny</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -HIV, HCV, HBV, -w przeszłości: zastoinowa niewydolność serca, arytmia lub zakrzepica, -zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies.; -ciąża i karmienie piersią, -przyjmowanie leków zawierających wapń i magnez</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ELT: n = 76 PLC: n = 38</p>	<p><u>Pierwszorzędowe :</u> -liczba płytek krwi,</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> -krwawienia, -poziom trombo-poetyny, -jakość życia,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> -działania niepożądane</p>
<p>RAISE</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<p>-randomizowane, -podwójnie zaślepione, -wieloośrodkowe (75 ośrodków, 23 kraje Europa, USA, Azja, Nowa Zelandia, Ameryka południowa, Afryka)), - III faza</p> <p><u>Okres leczenia:</u>26 tyg. <u>Okres obserwacji:</u>4 tyg.</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania: przewagi</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> doustnie 50mg/1 x dziennie</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - \geq18 lat -czas trwania choroby > 6 mies. -dozwolone terapie towarzyszące, jeżeli dawka była stała na min. 4 tyg. przed randomizacją (\geq3 mies. dla cyklosporyny, mykofenolanu mofetilu oraz dana zolu) oraz przez pierwsze 6 tygodni trwania badania -zakończone terapie: IVIG 1 tydz., RTX, CFF, SPL 4 tyg. oraz ROM 30 dni przed włączeniem do badania -PLT <30tys./mm³ (pomiar w 1 dniu badania) - \geq1 wcześniejsza terapia ITP.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -HIV, HCV, HBV -terapia ELT w przeszłości -choroba układu krążenia, arytmia -w przeszłości: choroba nowotworowa -chemoterapia lub radioterapia -zakrzepica lub \geq2 czynniki</p>	<p><u>Pierwszorzędowe :</u> -liczba pacjentów z liczbą płytek krwi od 50 do 400 x 10⁹/L</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> -krwawienia, -poziom trombo-poetyny, -jakość życia,</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> -działania niepożądane</p>

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

			<p>ryzika (np. palenie papierosów, cukrzyca, hipercholesterolemia)</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>ELT: n = 135</p> <p>PLC: n = 62</p>	
<p>REPEAT</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<p>-nierandomizowane</p> <p>- wielośrodkowe (25 ośrodków, 9 krajów: USA, Europa, Australia i Azja),</p> <p>- obserwacyjne,</p> <p>- jednoramienne,</p> <p>- II faza</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>3 x 6 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>3 x 4 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>50mg w 3 cyklach</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <p>33% pacjentów</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <p>-każdy cykl to 6 tyg. leczenia i 4 tyg. obserwacji</p> <p>-zwiększenie dawki do 75 mg w lub po 22. dniu terapii jedynie pacjenci, u których uzyskano odpowiedź w 1 cyklu kontynuowali badanie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- ≥18 lat</p> <p>-≥1 wcześniejsza terapia ITP.</p> <p>-PLT ≥20, ≤50 tys./mm³</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak danych</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>cykl₁ = 66</p> <p>cykl₂ = 55</p> <p>cykl₃ = 51</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>-liczba płytek krwi,</p> <p>-odpowiedź na leczenie,</p> <p>-działania niepożądane</p>
<p>Doniesienie konferencyjne</p> <p>EXTEND</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<p>-nierandomizowane</p> <p>-otwarte,</p> <p>-obserwacyjne,</p> <p>-III faza</p> <p><u>Okres leczenia mediana (zakres):</u>204 (2 - 861) dni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>50 mg/1x dziennie</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <p>33% pacjentów</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <p>dawkę dostosowywano na podstawie PLT w zakresie 25 – 75 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> ukończenie badania z użyciem ELT</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p><u>brak danych</u></p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>n = 299</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>-odpowiedź na leczenie,</p> <p>-działania niepożądane</p>
Romiplostym				
<p>Kuter 2008a</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>-randomizowane,</p> <p>-podwójnie zaślepienie,</p> <p>-grupy równoległe,</p> <p>-międzynarodowe,</p> <p>-wielośrodkowe (35 ośrodków);</p> <p>-III faza</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania: przewagi</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>ROM: dawka początkowa 1 µg/kg</p> <p>PLC: dawka początkowa 1 µg/kg</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <p>GKS, AZA, DAN (w stałych dawkach)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> 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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- ≥18 lat;</p> <p>-liczba płytek krwi <30 000/µl,</p> <p>-brak choroby nowotworowej,</p> <p>-brak w historii chorób komórek macierzystych,</p> <p>-stężenie kreatyniny ≤ 176,8 µmol/l, stężenie bilirubiny ≤1,5 x norma oraz hemoglobiny ≥90 g/l;</p> <p>-ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 20 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak danych</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>ROM: n = 42</p>	<p>-odpowiedź całkowita</p> <p>-odpowiedź trwała</p> <p>-odpowiedź przejściowa</p> <p>-tygodniowy wzrost liczby płytek</p> <p>-całkowity wzrost liczby płytek</p> <p>-liczba pacjentów wymagających dodatkowego leczenia</p> <p>-odpowiedź stała podczas leczenia stałą dawką</p>

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

			PLC: n = 21	
<p>Kuter 2008b</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>-randomizowane, -podwójnie zaślepienie, -grupy równoległe, -międzynarodowe, -wieloośrodkowe (35 ośrodków); -III faza</p> <p><u>Okres leczenia:</u>24 tyg. <u>Okres obserwacji:</u>12 tyg.</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania: przewagi</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ROM: dawka początkowa 1 µg/kg PLC: dawka początkowa 1 µg/kg</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, AZA, DAN (w stałych dawkach)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> w razie potrzeby dawkę zwiększano co tydz. o 1-2 µg/kg lub zmniejszano co 2 tyg. o 1-2 µg/kg na podstawie poziomu płytek krwi i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 15 µg/kg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ≥18 lat -liczba płytek krwi <30 000/µl, -brak choroby nowotworowej, -brak w historii chorób komórek macierzystych, -stężenie kreatyniny ≤ 176,8 µmol/l, stężenie bilirubiny ≤1,5 x norma oraz hemoglobiny ≥90 g/l; -ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 20 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ROM: n = 41 PLC: n = 21</p>	
<p>Bussel 2006a</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>-randomizowane, -podwójnie zaślepienie, -kontrolowane placebo, -wieloośrodkowe (9 ośrodków z USA); -II faza</p> <p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania: badanie nie miało wystarczającej mocy do testowania hipotez statystycznych</p> <p><u>Okres leczenia:</u>6 tyg. <u>Okres obserwacji:</u>6 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ROM: 1, 3 lub 6 µg/kg podawane w 1, 8, 15, 22, 29, 36 dniu badania PLC: 1, 3 lub 6 µg/kg podawane w 1, 8, 15, 22, 29, 36 dniu badania</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> 33% - GKS, 67% - splenektomia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -18-65 lat, -ITP ≥3 mies., -≥1 wcześniejsza terapia ITP, -PLT <30tys./mm³ (pacjenci nie otrzymujących GKS);<50 x 10⁹/l (pacjenci otrzymujący GKS) -zaprzestanie terapii ITP: GKS - 4 tyg., IVIG – 2 tyg., cytostatyki – 8 tyg., rituximab – 16 tyg., inne – 4 tyg. przed włączeniem do badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -ryzyko zdarzeń zakrzepowozatorowych -w przeszłości: choroby szp ku kostnego,choroby układu krążenia -choroba nowotworowa</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ROM (1 µg/kg):n = 8 ROM (3 µg/kg): n= 8 ROM (6 µg/kg)): n = 1 PLC: n = 4</p>	<p>-liczba płytek krwi -czas do maksymalnej wartości płytek krwi -odsetek pacjentów z docelowymi wartościami płytek krwi -bezpieczeństwo</p>
<p>Bussel 2006b</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>-nierandomizowane -otwarte, -obserwacyjne, -wieloośrodkowe (9 ośrodków w USA); -I faza</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ROM: 0,2–10 µg/kg w 1, 15, 22 dniu badania</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> 29% - GKS, 19% -</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 18-56 lat, - ITP ≥3 mies., - ≥1 wcześniejsza terapia ITP, liczba płytek krwi <30 tys/mm³000/µl (pacjenci nie leczeni GKS), <50 000/µl (pacjenci leczeni GKS);</p>	<p>-tolerancja dawki -określenie dawki pozwalającej uzyskać liczbę płytek w zakresie od 50 do 450 x 10⁹/L -bezpieczeństwo</p>

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	<p><u>Okres leczenia:</u>3 tyg. <u>Okres obserwacji:</u>8 tyg.</p>	<p>splenektomia</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, -w przeszłości: choroby sercowo-naczyniowe, choroby szpiku kostnego, choroba nowotworowa,</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ROM: (0,2–1 µg/kg) n = 12 ROM: (3–10 µg/kg) n = 12</p>	
<p>Bussel 2009a Sponsor: Amgen Inc</p>	<p>-nierandomizowane -otwarte, -długoterminowe, -wieloośrodkowe (36 ośrodków z USA i UE), pacjenci z innych badań klinicznych ROM <u>Okres leczenia mediana (zakres):</u>69 tyg. (1 - 156) <u>Okres obserwacji:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia mediana (interkwartyle):</u>1 µg/kg podskórna iniekcja/tydz. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> kontynuacja dotychczasowych terapii n=32 (22%) (stałe dawki GKS, DAN, AZA), leczenie doraźne (IVIg, transfuzja płytek krwi, Anty-D, GKS, fibrynolityki) <u>Dodatkowe informacje:</u> dawkę ROM ustalano na podstawie PLT, jeśli stan zdrowia pacjenta stabilny po 3 kolejnych iniekcjach ROM, lek podawano w warunkach domowych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ≥18 lat - ukończenie wcześniejszego badania ROM i PLT ≤50 tys/mm³</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -choroby nowotworowe w wywiadzie -choroby komórek macierzystych szpiku -gorączka w ciągu ostatnich 4 tyg. po przyjęciu terapii ITP, terapii eksperymentalnych lub środków alkilujących</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> 142</p>	<p>-odpowiedź na leczenie -liczba płytek krwi -bezpieczeństwo</p>
<p>Doniesienie konferencyjne Janssens 2011 Sponsor: bd</p>	<p>-obserwacyjne, -prospektywne, -jednoramienne <u>Okres leczenia:</u> bd <u>Okres obserwacji:</u>bd</p>	<p><u>Schemat leczenia mediana (interkwartyle):</u>1 µg/kg podskórna iniekcja/tydz. Dostosowanie dawki, gdy poziom płytek > 50x10⁹/L <u>Dodatkowe terapie ITP:</u>bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -wiek > 18 lat -otrzymanie przynajmniej 3 terapii ITP -PLT < 30 x 10⁹ /L -wystąpienie krwawień</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, zaburzenia komórek szpiku kostnego, nowotwory mieloproliferacyjne <u>Liczebność grupy:</u>235</p>	
<p>Khellaf 2009 Sponsor: Amgen France</p>	<p>-otwarte, -jednoramienne, -retrospektywne <u>Okres leczenia:</u> średnia min. 104 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ROM: 2 µg/kg <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, ISS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -wiek ≥ 18 lat -niepowodzenie wcześniejszego leczenia GKS i/lub IVIg, RTX -po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wtórna ITP.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 72</p>	

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

<p>Doniesienie konferencyjne</p> <p>Kuter 2006</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>-otwarte, -długoterminowe</p> <p><u>Okres leczenia:</u>bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u>bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u>pacjenci leczeni wcześniej ROM rozpoczynali leczenie tą samą dawką, pacjenci przyjmujący PLC w poprzednich badaniach rozpoczęli leczenie od dawki 1 µg/kg</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u>bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u>dawkę dostosowywano na podstawie plt, jeśli stan zdrowia pacjenta stabilny po 3 iniekcjach ROM, kolejne dawki podawano samodzielnie w warunkach domowych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy ukończyli wcześniejszą terapię ROM</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grupy:</u>36</p>	
<p>Newland 2006</p> <p>Sponsor: Amgen Inc.</p>	<p>otwarte, wieloośrodkowe (Europa), faza I,II</p> <p><u>Okres leczenia mediana (zakres):</u> 3 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> 30, 100, 300, 500 µg podskórne dwie iniekcje w 1 i 15 lub 22 dniu terapii</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> PRED</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> PLT<30 x 10⁹/L + brak wcześniejszej terapii ITP lub plt <50 x 10⁹/L + stabilne dawki GKS</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -- nieleczona choroba zakrzepowa żył lub tętnic w przeszłości -występowanie ≥3 czynników łącznie: cukrzyca, przyjmowanie antykoncepcji u osób palących, hipercholesterolemia, przyjmowanie terapii na nadciśnienie -przyjmowanie terapii ITP (GKS) w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia -choroby komórek macierzystych szpiku w przeszłości choroba nowotworowa</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> 209</p>	<p>-bezpieczeństwo -liczba płytek krwi -odpowiedź na leczenie</p>
<p>Valcarcel 2010</p> <p>Sponsor: bd</p>	<p>obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne</p> <p><u>Okres leczenia mediana (zakres):</u> 69 tyg. (1 - 156)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u>bd</p>	<p><u>Schemat leczenia mediana (interkwartyle):</u> 1 µg/kg podskórna iniekcja/tydz.</p> <p>Wzrost o 1 µg/kg , gdy poziom płytek > 50x10⁹/L</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> bd</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> 12</p>	

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badania dla eltrombopagu								
	Badania RCT				Badania nRCT				
	Bussel 2007	Bussel 2009	RAISE		REPEAT	EXTEND			
Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 43. dniu leczenia	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ w 43. dniu leczenia	[Redacted]		Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych	Uzyskanie liczby płytek krwi >50 tys./mm ³			
Krwawienia	oceny dokonywano po 43. dniu leczenia	oceny dokonywano po 43. dniu leczenia	[Redacted]		oceny dokonywano po 43. dniu leczenia	ocena po 204 dniach (mediana)			
Punkt końcowy	Badania dla romiplostymu								
	Badania RCT			Badania nRCT					
	Kuter 2008	Bussel 2006a	Bussel 2009	Bussel 2006b	Janssens 2011	Khellaf 2009	Kuter 2006	Newland 2006	Valcarcel 2010
Odpowiedź na leczenie	Uzyskanie odpowiedzi trwałej lub przejściowej	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–450 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³		Uzyskanie liczby płytek ≥50 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ lub podwojenie w stosunku do wartości wyjściowej i zaprzestanie innych terapii ITP przez min. 8 tyg	Brak definicji	Uzyskanie liczby płytek w zakresie 50–450 tys./mm ³	Brak definicji
Odpowiedź trwała	Wzyskanie liczby płytek ≥50 tys./mm ³ utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia	Nie dotyczy							
Odpowiedź przejściowa	Uzyskanie liczby płytek ≥50 tys./mm ³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia	Nie dotyczy							

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Krwawienia o różnym stopniu ciężkości określane za pomocą skali WHO	0 oznacza brak krwawień, 1 –wybroczyny, 2 – krwawienia umiarkowane, 3 – krwawienia znaczne, 4 – krwawienia zagrażające życiu pacjenta	Pomimo wprowadzenia tego podziału, w badaniach EXTEND oraz REPEAT wyniki raportowano łącznie, tj. bez względu na stopień ciężkości (stopień 1–4). W badaniu RAISE przedstawiono dane na temat krwawień ogółem (stopień 1–4 wg WHO), krwawień istotnych klinicznie (stopień 2–4 wg WHO) oraz krwawień ciężkich (znaczących i zagrażających życiu). Wyniki dotyczące krwawień stwierdzonych w badaniach randomizowanych Kuter 2008a, Kuter 2008b podano w postaci skumulowanej.
Działania niepożądane w skali NCI-CTC	0 oznacza brak działań niepożądanych, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu, 5 – zgon na skutek zastosowanej terapii.	
FACIT (ocena jakości życia)		Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych) jest zbiorem narzędzi, który mierzy jakość życia związaną ze stanem zdrowia u pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi. Kwestionariusz FACIT wywodzi się z grupy kwestionariuszy FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy- Funkcjonalna Ocena Terapii Raka), gdzie stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy- General), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych. Skalami składającymi się ogólną jakość życia są: Stan Fizyczny (7 pytań), Życie Towarzyskie/Rodzinne (7 pytań), Stan Emocjonalny (6 pytań) i Funkcjonowanie w życiu codziennym (9 pytań). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. FACT-G jest rzetelnym narzędziem do oceniania jakości życia. Wartości alfa dla poszczególnych podskal testu wynoszą odpowiednio: stan fizyczny (alfa= 0.89), życie towarzyskie i społeczne (alfa= 0.75), stan emocjonalny (alfa= 0.82) oraz funkcjonowanie w życiu codziennym (alfa= 0.85).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

W przypadku badań nierandomizowanych zastosowano skalę przeznaczoną do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE. Uwzględniono w niej następujące pytania:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- 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?

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?
- Czy badanie miało grupę kontrolną?

Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych oceniono według skali GRADE.

Badania dla eltrombopagu:

Wiarygodność badań randomizowanych została oceniona na 3 lub 4 punkty w skali Jadad (Bussel 2007 – 4 pkt. ,Bussel 2009 – 3 pkt. , RAISE – 4 pkt. W każdym z nich zastosowano metodę podwójnego zaślepienia i podano informacje na temat utraty z badania, natomiast jedynie w dwóch z nich opisano metodę randomizacji (Bussell 2007, Bussell 2009).

Wiarygodność badań nRCT oceniono na 5–7 punktów na 9 możliwych.

Wnioskodawca wskazał podstawowe ograniczenia badań nRCT: brak grupy kontrolnej oraz brak informacji na temat konsekwentności włączania pacjentów do badania. Zaletą jest natomiast dłuższy okres obserwacji oraz jej prospektywny charakter.

Badania dla romiplostymu:

Wiarygodność badań randomizowanych w dwóch badaniach (Kuter 2008a, Kuter 2008b) została oceniona wysoko (5/5 pkt. w skali Jadad), natomiast w badaniu Bussel 2006a umiarkowanie (3 pkt. w skali Jadad). Większość z badań nRCT została zaprojektowana jako kontynuacja badań randomizowanych. W przeprowadzonej ocenie wiarygodności oceniono je na 4–7 punktów na 9 możliwych.

Wnioskodawca wskazał, że podstawowym ograniczeniem badań nierandomizowanych jest brak grupy kontrolnej, brak informacji na temat konsekwentności włączania pacjentów do badania oraz małe liczebności grup. Zaletą jest natomiast dłuższy okres obserwacji oraz jej prospektywny charakter.

Włączone badania nie dotyczyły polskiej populacji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem.

Odnaleziono badania porównujące eltrombopag z placebo oraz romiplostym z placebo.

Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników, porównujących eltrombopag z placebo oraz romiplostym z placebo. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Należy jednak mieć na uwadze, że odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań. Różnice między badaniami w charakterystyce wyjściowej populacji, wielkości stosowanych dawek oraz dodatkowych terapii ITP w znacznym stopniu odzwierciedlają zróżnicowanie populacji docelowej, czyli tej w której eltrombopag może być stosowany w praktyce klinicznej. Zaobserwowano jednak również różnice pod

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

względem metodyki badań (RCT vs nRCT), okresu leczenia oraz definicji punktów końcowych. W związku z powyższym analiza skuteczności (odpowiedź na leczenie, krwawienia) została przeprowadzona przede wszystkim w oparciu o wyniki poszczególnych badań w formie niezagregowanej. Dokonano również kumulacji ilościowej, której wyniki należy traktować jako uzupełnienie danych pochodzących z oceny przeprowadzonej na podstawie danych niezagregowanych.

Różnice metodyczne oraz wysoka niejednorodność populacji włączonych badań uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo).

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Wnioskodawcę:

- brak jednolitego standardu odnośnie leczenia pacjentów z przewlekłą ITP ograniczył wybór komparatorów,
- odnalezione badania randomizowane dotyczące porównania eltrombopagu z placebo charakteryzowały się różnorodnością pod względem rasy pacjentów, charakterystyki interwencji (różne dawki, możliwość przyjmowania dodatkowego leczenia), czasu trwania terapii i okresu obserwacji. Podobne różnice odnotowano w obrębie badań bez randomizacji. Wydaje się, że źródłem powyższych różnic jest w dużej mierze różnorodność populacji docelowej, która w praktyce klinicznej stosować będzie eltrombopag.
- ze względu na heterogeniczność populacji w badaniach dla romiplostymu i eltrombopagu w niniejszej analizie wnioskowanie na temat względnej skuteczności obu leków przeprowadzono w sposób jakościowy, ograniczając się do stwierdzenia, że zarówno eltrombopag, jak i romiplostym są preparatami o udowodnionej skuteczności, a jakiegokolwiek ilościowe porównanie pośrednie obciążone jest zbyt dużą niepewnością, aby mogło stanowić podstawę do określenia przewagi jednego leku nad drugim.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki analizy skuteczności

A) ELTROMBOPAG VS PLACEBO

1. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo

Punkt końcowy	Badanie	Definicja odpowiedzi	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
			eltrombopag	placebo			RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Wyniki badań randomizowanych								
Odpowiedź na leczenie	Bussel 2007 50 mg	uzyskanie liczby płytek powyżej 50 tys./mm ³ w krótkim horyzoncie czasowym, wynoszącym 6 tygodni	19/27 (70,37%)	3/27 (11,11%)	6,33 [2,12; 18,92]	2 [2; 3]	Metaanaliza wyników wszystkich randomizowanych badań klinicznych włączonych dla tego porównania wykazała, że pacjenci leczeni eltrombopagiem w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. istotnie statystycznie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż chorzy, którym	
	Bussel 2007 75 mg		21/26 (80,77%)		7,27 [2,46; 21,47];	2 [2; 2]		
	Bussel 2009		43/73 (58,90%)	6/37 (16,22%)	3,63 [1,70 ; 7,74]	3 [2; 4]		

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	RAISE						podawano placebo (RB = 3,48 CI95% [2,46; 4,93]; NNT = 2 CI95% [2; 3]). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej.		
	RAISE ^a								
	RAISE ^a								
Badanie	Punkt końcowy	Splenektomia				Bez splenektomii			
		ELT n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	ELT n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [CI95%]	NNT [CI95%]
RAISE	Odpowiedź trwała								
	Odpowiedź całkowita								
Bussel 2007	Odpowiedź na leczenie	16/26 [61,5%]	2/14 [14%]	12,62 [3,16; 50,42]	2,12 [1,36; 4,75]	29/32 [91%]	1/15 [7%]	13,59 [2,04; 90,59]	1,19 [1,00; 1,48]
Bussel 2009	Odpowiedź na leczenie	19/31 [61%]	2/14 [14%]	8,58 [1,27; 57,90]	2,13 [1,39; 4,57]	26/45 [57%]	4/24 [17%]	3,47 [1,37; 8,78]	2,43 [1,62; 4,91]
EXTEND	Uzyskanie liczby płytek >50 tys./mm ³ przynajmniej raz	64/75 [81%]	nd ^c	nd ^c		95/122 [78%]	nd ^c	nd ^c	
	Uzyskanie liczby płytek >400 tys./mm ³ przynajmniej raz	20/75 [25%]	nd ^c	nd ^c		12/122 [10%]	nd ^c	nd ^c	
	Odpowiedź trwała ^a	17/30 [57%]	nd ^c	nd ^c		21/38 [55%]	nd ^c	nd ^c	
	Odpowiedź	25/30	nd ^c	nd ^c		31/38	nd ^c	nd ^c	

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	całkowita ^a	[83%]			[82%]		
--	------------------------	-------	--	--	-------	--	--

a – oceniano wyłącznie pacjentów, którzy nie przyjmowali dodatkowej terapii ITP w trakcie pierwszych 6 mies. leczenia; b – wyniki zsumowano dla dawek 50 i 75 mg; c – badanie jednoramienne

2. Krwawienia

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		ELT	PLC			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Wyniki badań randomizowanych							
Krwawienia ogółem (stopień od 1 do 4 wg WHO)	Bussel 2007 50 mg	24,50%	51,72%	0,45 [0,22; 0,94]	4 [2; 22]	Metaanaliza tych badań wykazała, że pacjenci leczeni eltrombopagiem w dawce 50–75 mg/d przez 6–26 tyg. mają istotnie statystycznie mniejsze ryzyko krwawień ogółem niż chorzy otrzymujący placebo (RR = 0,76 CI95% [0,58; 0,98]; NNT = 7 CI95% [5; 14]).	
	Bussel 2007 75 mg	25,50%		0,48 [0,23; 1,00]	4 [2; 41]		
	Bussel 2009	60,53%	78,95%	0,77 [0,60; 0,98]	6 [3; 71]		
	RAISE (krwawienia ogółem)	79%	93%	0,87 [0,77; 0,98]	9 [5; 59]		
	RAISE (stopień 2–4 wg WHO)	33%	52%	0,63 [0,45; 0,89]	6 [3; 24]		
	RAISE (ciężkie)	2,22%	6,56%	0,34 [0,08; 1,47]	-0,04 [-0,11; 0,02]		

3. Ocena jakości życia

W 3 badaniach RCT oceniano jakość życia. W żadnym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

Podsumowując na podstawie analizy badań z randomizacją wykazano, że w grupie otrzymującej eltrombopag odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo. Jednocześnie w grupie eltrombopagu znamienne niższe było ryzyko wystąpienia krwawienia (zarówno ogółem, jak również krwawień istotnych klinicznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich. Przewagę eltrombopagu nad placebo w odniesieniu do odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie zaobserwowano zarówno w podgrupie pacjentów po zabiegu splenektomii, jak również w grupie chorych, u których takiego zabiegu nie przeprowadzono.

B) ROMIPLOSTYM VS PLACEBO

1. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo

Punkt końcowy	Badanie	Definicja odpowiedzi	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
			romiplostym	placebo			RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Wyniki badań randomizowanych								
Odpowiedź na leczenie	Kuter 2008a 1 µg/kg	Odpowiedź trwała lub przejściowa	78,57%	14,29%	34,28 [2,20; 533,41]	2 [2; 2]	Metaanaliza wyników badań randomizowanych włączonych dla tego porównania wykazała, że pacjenci leczeni romiplostymem w dawce 1–3 µg/kg/tydz. przez 6–	
	Kuter 2008b 1 µg/kg	Odpowiedź trwała lub	87,80%	14,29%	6,15 [2,14;	2		

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	przejściowa			17,63];	[2; 2]	24 tyg. istotnie statystycznie częściej uzyskują odpowiedź na leczenie niż chorzy, którym podawano placebo (RB = 8,33 CI _{95%} [3,50; 19,93]; NNT = 2 CI _{95%} [2; 2]). Nie stwierdzono statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami
Bussel 2006a 1 µg/kg	PLT 50–450 tys./mm ³	87,5%	25%	3,50 [0,63; 19,50]	2 [1; 7]	
Bussel 2006a 3 µg/kg	PLT 50–450 tys./mm ³	62,5%		2,50 [0,42; 14,83]		

Badanie	Punkt końcowy	Splenektomia				Bez splenektomii			
		ROM n/N (%)	PLC n/N (%)	RB [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]	ROM n/N (%)	PLC n/N (%)	RB [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
Kuter 2008	Odpowiedź na leczenie	33/42 [79%]	0/21 [0%]	34,28 [2,20; 533,41]	1,32 [1,12; 1,62]	36/41 [88%]	3/21 [14%]	6,15 [2,14; 17,63]	1,36 [1,09; 1,80]

2. Krawienia

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów z krwawieniami zostały przedstawione w 2 badaniach RCT (Kuter 2008a, Kuter 2008b) oraz w 3 badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (Bussel 2006b, Bussel 2009, Janssens 2011). W badaniach tych brało udział łącznie 675 pacjentów (125 w badaniach RCT i 550 w badaniach nRCT). Skumulowane (przez autorów publikacji) wyniki 2 badań RCT nie pozwoliły na stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w ryzyku ciężkich krwawień pomiędzy pacjentami leczonymi romiplostymem a chorymi otrzymującymi placebo (RR = 0,59 CI_{95%} [0,19; 1,81]; RD = -0,05 CI_{95%} [-0,17; 0,06]). **Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia krwawień istotnych klinicznie (stopień 2. lub większy wg WHO) na korzyść romiplostymu w porównaniu z placebo (RR = 0,45 CI_{95%} [0,24; 0,87]; NNT = 6 CI_{95%} [3; 45]).**

Podsumowując na podstawie badań z randomizacją wykazano, że stosowanie romiplostymu w porównaniu z placebo wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Istotne statystycznie różnice na korzyść romiplostymu odnotowano zarówno w populacji po zabiegu splenektomii, jak również w podgrupie z zachowaną śledzioną. Stosowanie romiplostymu w porównaniu z placebo wiąże się z niższym ryzykiem krwawień umiarkowanych do ciężkich. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich.

C) ELTROMBOPAG VS PLACEBO – Porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną (placebo). Wybrano pod względem okresu interwencji badania Kuter 2008a i Kuter 2008b dla romiplostymu oraz badanie RAISE dla eltrombopagu.

Różnice w charakterystyce badań oraz definicjach punktów końcowych (odpowiedź na leczenie) we włączonych badaniach uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). W świetle dostępnych dowodów naukowych eltrombopag i romiplostym są lekami o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej ITP. Nie ma natomiast podstaw do stwierdzenia istotnych klinicznie różnic pomiędzy nimi.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Najczęściej występujące działania niepożądane podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego to: ból głowy, bezsenność, zaparcia, bóle brzucha, nudności, biegunka, zaćma, zespół suchego oka, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, bardziej nasilone niż zazwyczaj wypadanie włosów lub łysienie, wysypka, swędzenie, ból stawu, mięśni, kości, zmęczenie, parestezje, obrzęki obwodowe.

Tabela 15 Wyniki analizy bezpieczeństwa

	Badanie	ELT			PLC			Metaanaliza
		n	N	%	n	N	%	
Działania niepożądane ogółem	Bussel 2007 30 mg	14	30	46,67	17	29	58,62	Metaanaliza wyników wszystkich badań randomizowanych włączonych do tego porównania nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem (w dawce 30–75 mg/d przez 6–26 tyg.) a placebo (RR = 1,06; CI _{95%} [0,76; 1,47]; RD = 0,03 CI _{95%} [-0,15; 0,21]). Zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań, której źródeł nie udało się ustalić
	Bussel 2007 50 mg	14	30	46,67				
	Bussel 2007 75 mg	17	28	60,71				
	Bussel 2009	45	76	59,21				
Ciężkie działania niepożądane	Bussel 2007 30 mg	2	30	6,67	2	29	6,90	Metaanaliza wyników badań randomizowanych wykazała, że w grupie leczonej eltrombopagiem w dawce 30–75 mg/d przez 6–26 tyg. odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, nie różnił się istotnie statystycznie od placebo (RR = 1,30; CI _{95%} [0,66; 2,56]; RD = 0,01 CI _{95%} [-0,03; 0,06]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności
	Bussel 2007 50 mg	4	30	13,33				
	Bussel 2007 75 mg	3	28	10,71				
	Bussel 2009	2	76	2,63				
Utrata z badania z powodu działań niepożądanych	Bussel 2007 30 mg	0	30	0	3	29	10,34	Metaanaliza wyników wszystkich badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy eltrombopagiem a placebo pod względem odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych (RR = 0,91; CI _{95%} [0,43; 1,95]; RD = -0,01 CI _{95%} [-0,06; 0,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami badań
	Bussel 2007 50 mg	2	30	6,67				
	Bussel 2007 75 mg	1	28	3,57				
	Bussel 2009	3	76	3,95				
	RAISE	13	135	9,63				
Zgony	Bussel 2007 30 mg	0	30	0	29	0	0	nd Był to 66 letni pacjent po pneumonektomii, z obrzękami obwodowymi, astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. nd nd
	Bussel 2007 50 mg	1	30	3,33				
	Bussel 2007 75 mg	0	28	0				
	Bussel	0	76	0				

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	2009								
									U pacjenta wystąpił krwotok w obszarze pnia mózgu.
	EXTEND	5	299	1,67					2 zgony wystąpiły w trakcie leczenia, pozostałe 3 po ponad 30 dniach od zakończenia terapii eltrombopagiem. Żaden ze zgonów nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem.
	REPEAT	1	66	1,52					Pacjent przyjmujący eltrombopag w dawce 50 mg/d zmarł po 6,5 miesiąca od zakończenia terapii eltrombopagiem. Przyczyną zgonu był rak trzustki.

Uzyskanie odpowiedzi na leczenie w zależności od przebytej splenektomii:

Badanie	Punkt końcowy	Splenektomia				Bez splenektomii			
		ELT n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [CI95%]	NNT [CI95%]	ELT n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [CI95%]	NNT [CI95%]

Eltrombopag nie różnił się w sposób istotny statystycznie od placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, jak również działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania.

W trakcie leczenia odnotowano w sumie 8 zgonów (1%), przy czym żaden nie został uznany za mający związek z leczeniem.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeszukał niezbędne bazy danych (URPL, EMA lub FDA) dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla eltrombopagu.

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa.

Hepatotoksyczność

Na podstawie wyników badań toksykologicznych na zwierzętach FDA uznało, że stosowanie eltrombopagu może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby i rekomendowało ocenę poziomu enzymów wątrobowych (ALT i AST, bilirubiny i AP) oraz monitorowanie wystąpienia hepatotoksyczności.

Ocenę poziomu ALT i AST przeprowadzono we wszystkich badaniach RCT. Łącznie w badaniach RCT wzrost poziomu ALT i AST odnotowano u 6% (17/299) pacjentów w grupie eltrombopagu oraz u 4% (6/137) pacjentów w grupie placebo. Zaobserwowana różnica nie jest istotna statystycznie (RR = 1,589 CI95% [0,711; 3,547]). W badaniu EXTEND u 8% pacjentów (24/299) zaobserwowano zaburzone wyniki poziomu enzymów wątrobowych (AST, ALT, bilirubiny i AP) wyniki te podano łącznie.

W badaniu Maddrey 2009, oprócz zbiorczych wyników badań RCT i nRCT przedstawionych powyżej, zamieszczono również rezultaty badania REPEAT dotyczące zaburzeń funkcji wątroby, ocenianych zgodnie z kryteriami Drug-Induced Liver Injury (DILI) opracowanymi przez FDA. Stwierdzono, że spośród 66 pacjentów biorących udział w tym badaniu, 5% (n = 3) spełniało co najmniej 1 kryterium DILI (podwyższona aktywność ALT lub AST ≥ 3-krotności normy, podwyższony poziom bilirubiny całkowitej lub fosfatazy alkalicznej ≥1,5-krotności normy).

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Ponadto w badaniu Bussel 2007 w grupie pacjentów leczonych eltrombopagiem (N = 88) odnotowano jeden przypadek zapalenia wątroby, a w grupie placebo (N = 29) jeden przypadek toksycznego zapalenia wątroby.

Leczenie eltrombopagiem może wywoływać zaburzenia poziomu enzymów wątrobowych. Niewielka liczba pacjentów włączonych do badania nie pozawala jednak na jednoznaczne określenie, czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a poważnym uszkodzeniem wątroby.

Wzrost poziomu retikuliny, zwłóknienie szpiku kostnego

W badaniu obserwacyjnym EXTEND nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadmiernym gromadzeniem retikuliny, jak również nieprawidłowości w funkcjonowaniu szpiku kostnego. W pozostałych badaniach obserwacyjnych i randomizowanych nie oceniano tego punktu końcowego.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach randomizowanych (Bussel 2007, RAISE) w ramieniu eltrombopagu stwierdzono 5 epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym zator tętnicy płucnej (2/223), zakrzepicę żył głębokich (1/135), zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych (1/135), nieokreślony zator (1/88).

W badaniach obserwacyjnych u osób otrzymujących eltrombopag odnotowano: przejściowy atak niedokrwienny (1/207), zakrzepicę żył głębokich (3/207) oraz zator tętnicy płucnej (2/207).

Uzyskane wyniki wskazują na możliwy związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a wystąpieniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Nowotwory

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nowotwory złośliwe rozpoznano u 2 pacjentów (rak trzustki, chłoniak z komórek B). W żadnym przypadku badacze nie stwierdzili związku pomiędzy terapią eltrombopagiem a rozwojem nowotworu.

Zaćma

Wystąpienie zaćmy raportowano w dwóch badaniach randomizowanych (RAISE, Bussel 2009). Spośród wszystkich pacjentów leczonych eltrombopagiem zaćmę rozpoznano u 3% (7/211), a w grupie przyjmującej placebo u 5% (5/99) pacjentów. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie (RR = 0,79 CI_{95%} [0,16; 3,97]). Dodatkowo w badaniu Bussel 2009 u 2 pacjentów w grupie eltrombopagu i u 1 pacjenta w grupie placebo nastąpiła progresja choroby już istniejącej. W publikacjach dotyczących badań obserwacyjnych nie podano informacji na temat wystąpienia zaćmy.

Na podstawie dostępnych danych brak podstaw do stwierdzenia, że eltrombopag zwiększa ryzyko zaćmy.

Trombocytopenia i zwiększenie ryzyka krwawień po odstawieniu leczenia

W celu oceny tego działania niepożądanego zaprojektowano badanie REPEAT. Pacjenci obserwowani byli w trakcie przyjmowania 3 cykli leczenia eltrombopagiem (3 x 6 tyg.) oraz pomiędzy nimi (3 x 4 tyg.) W ciągu 4 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki leku zaobserwowano pojedyncze epizody krwawień u 3 pacjentów (krwawienie z nosa, krwawienie z ucha oraz krwawienie z jamy ustnej). Żaden z nich nie został uznany za mający związek z leczeniem. W badaniu EXTEND u 9 spośród 207 pacjentów odnotowano spadek liczby płytek poniżej wartości wyjściowej po odstawieniu eltrombopagu, aczkolwiek u żadnego z nich nie wiązało to się z wystąpieniem krwawienia.

Zsumowane wyniki 3 badań RCT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE), w których pacjenci przyjmowali eltrombopag w dawce 50 mg/d (w analizie pominięto dawki 30 i 75 mg/d, stosowane w badaniu Bussel 2007) lub placebo, wskazują, że odsetek pacjentów, u których po zaprzestaniu leczenia nastąpiło przejściowe obniżenie liczby płytek krwi, nie różni się pomiędzy grupami. Wśród pacjentów leczonych eltrombopagiem obniżenie liczby płytek krwi zanotowano u 20 spośród 241 chorych (8%), natomiast w grupie otrzymującej placebo u 10 spośród 128 pacjentów (8%).

Inne działania niepożądane

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Przeprowadzono szczegółową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą wszystkie raportowane w badaniach działania niepożądane.

Tabela 16 Szczegółowa analiza bezpieczeństwa eltrombopagu badania RCT – wyniki metaanaliz badań

Działanie niepożądane	ELT			PLC			RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
	n	N	%	n	N	%			
Anemia	5	164	3	2	67	3	0,744 [0,103; 5,384]	0,008 [-0,054; 0,069]	ns
Biegunka	22	299	7	9	128	7	1,090 [0,396; 3,000]	0,005 [-0,059; 0,069]	ns
Ból brzucha, wzdęcie	9	299	3	12	128	9	0,372 [0,128; 1,081]	-0,051 [-0,118; 0,016]	ns
Ból gardłowo-krtaniowy	10	211	5	4	99	4	1,137 [0,250; 5,175]	-0,001 [-0,058; 0,057]	ns
Ból głowy	60	299	11	30	128	9	0,858 [0,590; 1,248]	-0,033 [-0,118; 0,051]	ns
Ból kończyn	11	299	4	8	128	6	0,607 [0,192; 1,921]	-0,025 [-0,080; 0,029]	ns
Ból mięśni	11	211	5	2	99	2	2,084 [0,354; 12,281]	0,030 [-0,025; 0,085]	ns
Ból stawów	12	299	4	7	128	5	0,772 [0,207; 2,875]	-0,006 [-0,063; 0,050]	ns
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	211	8	7	99	7	0,976 [0,331; 2,878]	0,012 [-0,049; 0,073]	ns
Infekcje układu moczowego	11	211	5	4	99	4	1,140 [0,281; 4,618]	0,013 [-0,043; 0,070]	ns
Kaszel	6	211	3	5	99	5	0,566 [0,125; 2,550]	-0,027 [-0,089; 0,035]	ns
Katarakta	7	211	3	5	99	5	0,793 [0,159; 3,969]	-0,005 [-0,064; 0,055]	ns
Krwawienie z nosa	11	223	5	6	90	7	0,646 [0,177; 2,357]	0,004 [-0,063; 0,071]	ns
Niepokój	2	211	1	4	99	4	0,263 [0,035; 1,994]	-0,033 [-0,089; 0,023]	ns
Nudności	22	211	10	4	99	4	2,111 [0,576; 7,732]	0,064 [-0,007; 0,135]	ns
Obrzęk obwodowy	2	223	1	8	90	9	0,206 [0,042; 1,019]	-0,069 [-0,149; 0,011]	ns
Świąd	4	211	2	6	99	6	0,325 [0,068; 1,547]	-0,040 [-0,104; 0,023]	ns
Utrata równowagi	5	211	2	7	99	7	0,343 [0,083; 1,418]	-0,043 [-0,108; 0,022]	ns
Wymioty	14	211	7	1	99	1	4,532 [0,509; 40,371]	0,053 [-0,002; 0,107]	ns
Wzrost poziomu ALT, AST	20	314	6	6	145	4	1,593 [0,573; 4,434]	0,036 [-0,016; 0,087]	ns

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Wzrost poziomu transaminazy	7	211	3	1	99	1	2,372 [0,240; 23,418]	0,009 [-0,026; 0,044]	ns
Zapalenie gardła	9	211	4	2	99	2	1,775 [0,204; 15,433]	0,018 [-0,032; 0,068]	ns
Zapalenie nosogardzieli	23	226	10	11	107	10	0,802 [0,319; 2,014]	-0,021 [-0,114; 0,073]	ns
Zaparcie	11	299	4	7	128	5	0,609 [0,183; 2,021]	-0,005 [-0,057; 0,048]	ns
Zator płucny	2	223	1	0	100	0	1,175 [0,061; 22,574]	0,002 [-0,031; 0,035]	ns
Zmęczenie	19	299	6	13	128	10	0,574 [0,233; 1,419]	-0,002 [-0,064; 0,060]	ns

W odniesieniu do żadnego z nich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla porównania eltrombopagu z placebo.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

- W badaniu Zeng 2011 wykazano, iż w porównaniu do PLC lub standardowej opieki medycznej, pomimo statystycznie znacząco podniesionej liczby płytek krwi, nie ma dowodów na ograniczanie częstości występowania poważnych krwawień przez agonistów TPO R w przewlekłej ITP. Działania niepożądane związane ze stosowaniem agonistów TPO R są podobne do związanych z PLC i standardową opieką medyczną.
- Na podstawie przeglądów systematycznych (Vesely 2004 i Godeau 2007) ustalono, że pomimo braku randomizowanych badań klinicznych najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z oporną ITP wydaje się być rytuksymab
- Populację docelową została określona zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, niemniej jednak kryteria włączenia badań do analizy w zakresie charakterystyki populacji zdefiniowano nieco szerzej ograniczając się jedynie do określenia stopnia zaawansowania oraz linii terapii.
- Niższa jakość badań dla eltrombopagu (w skali Jadad badania randomizowane otrzymały 3-4 pkt). Zdecydowanie lepsze badania zostały włączone do oceny romiplostymu (5 pkt w skali Jadad)
- Brak badań dotyczących polskiej populacji
- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem (dostępne są jedynie badania pośrednie z placebo) trudne w ocenie może wydawać się określenie przewagi eltrombopagu nad romiplostymem. Nie dokonano ilościowego porównania pośredniego
- W metaanalizie porównującej eltrombopag z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 17. Opublikowane analizy ekonomiczne

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Badanie	Rodzaj doniesienia	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Mowatt 2009	Raport oceny technologii (single technology appraisal)	Anglia	ROM vs. SOC	Opracowanie zawiera elementy analizy kosztów-żyteczności. Praca została oparta na dwóch randomizowanych badaniach opisanych w Kuter 2008. Perspektywa analizy – płatnik publiczny	W analizie podstawowej, przy pominięciu strat leku inkrementalny koszt uzyskania QALY dla ROM w porównaniu z SOC wyniósł £ 14 840 u pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i £ 14 655 u pacjentów po splenektomii. W porównaniu z rytuksymabem, koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki QALY wynosi odpowiednio £ 21 674 i £ 29 771.
Arocho 2011	poster z konferencji ISPOR	Meksyk	romiplostym vs. SOC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane Kuter 2008 Perspektywa analizy – płatnik publiczny	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 727 317 MXN dla ROM, SOC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 456 912 MXN dla ROM 1 290 655 MXN dla SOC ¹²
Brosa 2010	poster z konferencji ISPOR	Hiszpania	romiplostym vs. SOC	analiza kosztów-efektywności, przeprowadzona w oparciu o dwa równoległe badania randomizowane. Kuter 2008 Perspektywa analizy – płatnik publiczny	Koszt uzyskania odpowiedzi: Pacjenci po splenektomii: 19 539 € dla ROM, SOC – brak odpowiedzi Pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii: 18 324 € dla ROM 42 557 € dla SOC Wynik średni 19 013 € ROM □ 115 871 € SOC.
Hanley 2010	Abstrakt z konferencji ISPOR	Irlandia	eltrombopag vs. romiplostym lub rytuksymab	Analiza kosztów-żyteczności, oparta na modelu Markowa Perspektywa analizy – płatnik publiczny	Terapia z użyciem ELT dominuje terapię z użyciem ROM. Jest tańsza o 13 000 € i 18 000 €, i pozwala na uzyskanie o 0,1 i 0,03 QALY więcej, odpowiednio u pacjentów opornych na splenektomię i pacjentów, u których splenektomia nie jest wskazana.
Vorobyev 2011	Abstrakt z konferencji ISPOR	rosja	eltrombopag vs. romiplostym	Analiza kosztów-żyteczności, analiza kosztów-efektywności, oparte na modelu Markowa. Perspektywa analizy – płatnik publiczny	Koszt LY po 2 latach terapii: \$27 703 ELT, \$31 988 ROM Po 10 latach: \$21 758 ELT, \$24 700 ROM Po 20 latach: \$17 257 ELT \$19 577 ROM Koszt QALY po 2 latach terapii: \$39 000 ELT, \$45 530 ROM Po 10: \$35 108 ELT, \$40 218 ROM Po 20 latach terapii: \$32 527 ELT, \$37 204 ROM

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania jest porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i romiplostymu (ROM) – analiza kosztów-konsekwencji oraz analiza minimalizacji kosztów w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii.

Technika analityczna

W opracowaniu wykorzystano 2 techniki – analizę kosztów konsekwencji i analizę minimalizacji kosztów. W obu przypadkach wyniki wyznaczone zostały w oparciu o model, w którym symulowany był przebieg choroby w trakcie terapii eltrombopagiem i romiplostymem. W ramach analizy kosztów konsekwencji zestawiono ze sobą wyniki kliniczne i ekonomiczne obu terapii wyznaczone w oparciu o dostępne dane o efektywności każdego z analizowanych leków natomiast w ramach analizy minimalizacji kosztów obliczono koszty terapii ELT i ROM przy założeniu, że efektywność porównywalnych preparatów jest jednakowa.

Porównywane interwencje

Romiplostym

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na charakter porównywalnych interwencji pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Ze względu na fakt, że w przypadku obu analizowanych preparatów przyjęto, że ich refundacja realizowana będzie w ramach programu lekowego (pełną odpowiedzialność za koszt leku i świadczenia ponosi płatnik publiczny) w analizie nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przedstawiono w horyzoncie czasowym wynoszącym 10 lat. Dodatkowo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości obliczenia horyzontu 24 tygodni i horyzontu dożywotniego. 24 tygodnie to okres, dla którego odnaleziono dane pierwotne o efektywności porównywanych opcji terapeutycznych.

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych (LY, QALY) zgodnie z wymogami wytycznych AOTM. Implementowane w modelu stopy dyskontowania to 5% rocznie dla wyników ekonomicznych i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano po każdym roku. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono następujące opcje dyskontowania: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, 5% zarówno dla kosztów jak i dla efektów zdrowotnych.

Koszty

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

Model

Na potrzeby opracowania zbudowano model symulacyjny oddający specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Przygotowana aplikacja należy do klasy modeli Markowa. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym są nawroty choroby po kolejnych liniach terapii, a cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie.

Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Leczenie – pierwszy cykl terapii”. Następnie w kolejnych cyklach (co 4 tygodnie), 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 nie uzyskania 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.

Uproszczoną wersję modelu przedstawia rysunek 1



Rysunek 1. Uproszczony model Markowa

Podsumowaniem każdego z cykli jest podliczenie uzyskanych w nim wyników wyrażonych w odsetkach pacjentów, jacy przebywali w trakcie cyklu w konkretnych stanach oraz odpowiadających danemu rozkładowi kohorty kosztom:

podawanych leków,
monitorowania terapii,
medycznych bezpośrednich związanych ze stanem, w którym znajduje się pacjent,

a także efektem zdrowotnym:

QALY,
LY.

W stanach: „Leczenie – pierwszy cykl terapii”, „Leczenie – drugi cykl terapii”, „Leczenie – trzeci cykl terapii” a także „Leczenie – kolejny cykl terapii” i „Leczenie – remisja” uwzględniane są następujące koszty ponoszone przez płatnika: koszt leków dla danej opcji terapeutycznej i koszt realizacji TPZ lub wizyt diagnostycznych w przypadku pacjentów objętych opieką standardową.

W modelu nie uwzględniono możliwości powrotu do stosowanej wcześniej terapii w przypadku, gdy dana terapia okazała się uprzednio nieskuteczna.

Model opracowany został w programie MS Excel 2007 (zapisany w formacie zgodności z MS Excel 2003). Obliczenia zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA).

Zakres analizy wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

- ✓Dla poszczególnych parametrów wartość średnią ich rozkładów przyjęto na poziomie wyjściowej wartości danego parametru.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

- ✓ Dla parametrów efektywności przyjęto rozkład Beta z odchyleniem standardowym wynoszącym 10% wartości średniej modelowanego parametru.
- ✓ Dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład Gamma z odchyleniem standardowym równym 10% średniej wartości kosztu.
- ✓ Dla parametrów związanych z oceną jakości życia pacjentów przyjęto rozkład log normalny ucięty do przedziału [0, 1]. W przypadku, gdy nie było dostępnych danych o odchyleniu standardowym poszczególnych parametrów przyjmowano je na poziomie równym 10% wartości danego parametru.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- ✓ roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
 - ✓ prawdopodobieństwo krwawień z opracowania Cohen 2000 (scenariusz 2),
 - ✓ wartości użyteczności – na podstawie artykułów: Zhou 2000, Snyder 2000, McMillan 2007, Christensen 2009 (scenariusz 3a),
 - ✓ wartości użyteczności na podstawie artykułu Szende 2010 (scenariusz 3b)
 - ✓ za krwawienie w stopniu 4 na skali WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) przyjmuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe (scenariusz 4),
 - ✓ 1%-prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie na cykl symulacji (scenariusz 5),
 - ✓ świadczenia programu lekowego w terapii ROM ograniczają się do jednej hospitalizacji jednodniowej raz na 4 tygodnie (w scenariuszu podstawowym – świadczenie hospitalizacji jednodniowej realizowane jest raz na tydzień) (scenariusz 6)
- ██
- ██
- ✓ horyzont czasowy równy:
 - 24 tygodnie (Scenariusz 8a)
 - dożywotni (scenariusz 8b).

Korekta połowy cyklu

W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu jedynie dla efektów zdrowotnych. Nie uwzględniono korekty połowy cyklu dla kosztów ze względu na znaczne różnice pomiędzy średnim kosztem w kolejnych cyklach w modelu (koszt w pierwszym cyklu jest znacząco wyższy niż w średni koszt w kolejnych cyklach w związku z faktem naliczania dla wszystkich pacjentów kosztów leków innowacyjnych). Uwzględnienie jedynie połowy kosztu (wynikające z korekty połowy cyklu) przypisanego do pierwszego cyklu w modelu w sposób nieuzasadniony prowadziło do zaniżenia kosztów terapii.

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Efekty zdrowotne		

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

szpitalne; świadczenia w ramach programu lekowego	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa świadczenia</th> <th>Wartość punktowa</th> <th>Cena punktu [zł]</th> <th>Koszt porady [zł]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</td> <td>9</td> <td>52,00</td> <td>468</td> </tr> <tr> <td>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</td> <td>2</td> <td>52,00</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</td> <td>3,5</td> <td>10,05</td> <td>35,18</td> </tr> </tbody> </table>	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt porady [zł]	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,05	35,18	<p>postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej produktem leczniczym Revolade</p> <p>Projekt programu leczenia opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunizacyjnej Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne z późniejszymi zmianami</p>
	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt porady [zł]														
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468														
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104															
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,05	35,18															
Wizyty ambulatoryjne - hematologia	<p>Świadczenie specjalistyczne 2-go typu - 70,35 PLN Tamponada nosa – świadczenie zabiegowe – grupa 61 – 462,30 PLN</p>	<p>Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna</p>																
Leki refundowane	<p>Amotaks Dis – koszt terapii Średni koszt leczenia krwawień: o stopniu ciężkości WHO 3 – krwawienia o stopniu ciężkości WHO 4 – PLN</p>	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</p>																
Revolade (ELT)	Charakterystyka i koszt opakowań				zamawiający													
	Preparat	Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto		Cena zbytu brutto												
	Revolade	28 tabletek	25 mg															
	Revolade	28 tabletek	50 mg															
Koszt leczenia																		
Preparat	Średnia dawka	Koszt mg leku	Koszt dawki	Dawki na cykl	Koszt na cykl													
Revolade				28														
NPLATE (ROM)	Ceny preparatu Nplate																	
	Państwo	Cena za opakowanie 250 mcg	Kurs waluty¹	Cena w zł														
Koszty leczenia																		
Koszty leczenia																		

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	Populacja	Średnia dawka na kg m.c.	M. c. ¹	Średnia dawka	Koszt dawki	Dawki na cykl	Koszt na cykl – bez strat leku	Koszt na cykl z uwzględnieniem strat leku
	SPL							
	NSPL							

Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza przeprowadzona została w oparciu o szereg upraszczających założeń i przy uwzględnieniu wielu istotnych ograniczeń.

Efektywność terapii

Brak badań porównujących bezpośrednio analizowane interwencje (ELT vs ROM), 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.

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.

Przyjęte zostało, że efektywność eltrombopagu i terapii standardowej wyznaczona w trakcie 6-tygodniowego badania odpowiada 8-tygodniowej skuteczności obu wymienionych opcji leczenia.

Przyjęto założenie, że efektywność poszczególnych opcji terapeutycznych (eltrombopag, romiplostym, terapia standardowa) w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii jest równa efektywności tej terapii wyznaczonej w oparciu o wyniki kliniczne pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony. W rzeczywistości, podpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii chirurgicznej może odpowiadać na leki inaczej niż ogół pacjentów nie poddanych zabiegowi splenektomii (być może – z powodów innych niż medyczne przeciwwskazania).

Występowanie krwawień

Do estymacji prawdopodobieństwa rozkładu wystąpienia krwawień posłużono się badaniami opartymi na drugorzędowym punkcie końcowym (poziom płytek we krwi) przeprowadzanych w populacji o różnych profilach stosowanych interwencji (w przypadku oszacowania prawdopodobieństwa w oparciu o opracowanie Cohen 2000 – również interwencji nieuwzględnionych w modelu – immunoglobuliny, splenektomii, itp.). 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.

Przeszukiwania baz informacji medycznej prowadzone w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa krwawień prowadzone były w sposób niesystematyczny.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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. Ze względu na zbliżone ryzyko wystąpienia krwawień dla obu ocenianych terapii, niepewność dotycząca śmiertelności związanej z krwawieniami.

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 uniemożliwił 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.

Działania niepożądane

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.

Dawkowanie leków

Z powodu braku odpowiednich danych założono, że dawka przyjmowanych 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.

Koszty terapii

Zarówno ELT jak i ROM nie są w chwili obecnej (maj 2012 r.) dystrybuowane w sprzedaży regularnej w Polsce. Cenę preparatu Revolade uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

W analizie założono, że koszty preparatów są stałe. W przypadku aktualnie refundowanych leków (terapia standardowa, leki stosowane w przypadku krwawień) założono, że ich cena oraz poziom refundacji

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

pozostaną na poziomie z roku 2012. W rzeczywistości parametry te będą się najprawdopodobniej zmieniać w kolejnych latach, mają one jednak minimalny wpływ na wyniki analizy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności przyjęte w scenariuszu 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 19. 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	
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	
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?	?	Stwierdzono w analizie klinicznej iż eltrombopag nie ustępuje skuteczności romiplostymowi lecz ze względu na brak bezpośrednich badań porównujących nie jest możliwe ocenienie ich między sobą
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	
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	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów – konsekwencji

Dane efektywności oparto na wynikach pacjentów po splenektomii z badań Busse i Kuter 2008. Założono, że dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź dla terapii ELT to 8 tygodni, natomiast maksymalny czas oczekiwania na odpowiedź przy terapii ROM to 12 tygodni. Charakterystyka ta związana jest z implementowaną w modelu efektywnością obu leków (możliwość uzyskania odpowiedzi w grupie ELT do 8. tygodnia leczenia, zaś w grupie ROM do 12. tygodnia leczenia).

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). Warianty te oznaczono jako ROM-S – koszty przy założeniu uwzględnienia strat leku oraz ROM-NS – koszty przy założeniu pominięcia w ocenie niezaużytych części opakowań.

POPULACJA PACJENTÓW PO SPLENEKTOMII

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Eltrombopagu z Romiplostem (populacja pacjentów po splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Eltrombopag	Romiplostem
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■
Liczba lat życia (LY)	■	■

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi: ■ roku dla terapii ELT i ■ roku przy terapii ROM w przypadku pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością wynosi dla terapii ELT ■ QALY, natomiast dla terapii ROM ■ QALY.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania Eltrombopagu z Romiplosyem (populacja pacjentów po splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	██████	██████	██	██████	██████	██	██████
ROM-S ¹	██████	██████	██	██████	██████	██	██████
ROM-NS ²	██████	██████	██	██████	██████	██	██████

1)koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy NFZ ██████. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika ██████ przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań i ██████ w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań.

Tabela 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów po splenektomii

Wynik / Interwencja	LY	QALY	CER (PLN)	koszty całkowite (PLN)
ELT [CI95%]	██████	██████	██████ ██████	██████ ██████
ROM-S [CI95%]	██████	██████	██████ ██████	██████ ██████
ROM-NS [CI95%]			██████ ██████	██████ ██████

POPULACJA PACJENTÓW Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO SPLENEKTOMII

Tabela 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Eltrombopagu z Romiplosyem (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Eltrombopag	Romiplostym
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	██	██
Liczba lat życia (LY)	██	██

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi: ██████ roku dla terapii ELT i ██████ roku przy terapii ROM w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością wynosi dla terapii ELT ██████ QALY, natomiast dla terapii ROM ██████ QALY.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 24. Zestawienie kosztów dla porównania Eltrombopagu z Romiplosyem (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
ROM-S ¹	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
ROM-NS ¹	████████	████████	██	████████	████████	██	████████

2)koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii ELT wynosi z perspektywy NFZ ██████████. Koszt terapii ROM wynosi z perspektywy płatnika ██████████ przy uwzględnieniu kosztów nieużytych części opakowań i ██████████ w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań.

Tabela 25. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

Wynik / Interwencja	LY	QALY	CER (PLN)	koszty całkowite (PLN)
ELT [CI95%]	████████	████████	████████ ████████	████████ ████████
ROM-S [CI95%]	████████	████████	████████ ████████	████████ ████████
ROM-NS [CI95%]			████████ ████████	████████ ████████

Analiza minimalizacji kosztów

Cytat pochodzi z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (s. 77):

W analizie klinicznej wskazano na porównywalną skuteczność ELT i ROM w zakresie ryzyka występowania istotnych klinicznie krwawień. Zbliżona efektywność terapii w odniesieniu do wymienionego punktu klinicznego może wspierać założenie, że obie analizowane opcje terapeutyczne są równie skuteczne również w zakresie uzyskania przez pacjentów oczekiwanego poziomu płytek we krwi. W związku z ograniczeniami, jakimi obciążone jest wnioskowanie o porównywalności ELT i ROM (odmienne definicje „odpowiedzi na leczenie” uniemożliwiły przeprowadzenie porównania dla tego podstawowego wyniku klinicznego), wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z pewną ostrożnością. Jednocześnie, brak wyraźnych różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie ocenianych punktów klinicznych wydaje się wskazywać na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla zestawianych ze sobą terapii.

POPULACJA PACJENTÓW PO SPLENEKTOMII

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 26. Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z po splenektomii

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
ROM-S ¹	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
ROM-NS ¹	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
Wyniki inkrementalne							
ELT – ROM-S ¹	████████	████████	█	████████	█	█	█
ELT – ROM-NS ²	████████	████████	█	████████	█	█	█

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

██████████ W przypadku uwzględnienia w obliczeniach wydatków związanych z niewykorzystanymi częściami opakowań preparatu Nplate zastosowanie ELT jest ██████████, natomiast w przypadku pominięcia kosztów strat leku różnica wynosi ██████████

Tabela 27. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci po splenektomii

Wynik	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne	█	██████████	██████████

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

POPULACJA PACJENTÓW Z PRZECIWSKAZANIAMI DO SPLENEKTOMII

Tabela 28. Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii

Interwencja	Koszty całkowite terapii [zł]	Koszty leczenia [zł]		Koszty realizacji programu [zł]	Koszty - krwawienia [zł]	Koszty - powikłania [zł]	Pozostałe [zł]
		1. linia	2. linia				
ELT	████████		██	████████	████████	██	████████
ROM-S ¹	████████	████████	██	████████	████████	██	████████
ROM-NS ²	████████		██	████████	████████	██	████████
Wyniki inkrementalne							
ELT – ROM-S ¹	████████	████████	█	████████	█	█	█
ELT – ROM-NS ²	████████	████████	█	████████	█	█	█

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

Terapia ELT jest ██████████. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach wydatków związanych z niewykorzystanymi częściami opakowań preparatu Nplate zastosowanie ELT jest ██████████ natomiast w przypadku pominięcia kosztów strat leku różnica wynosi ██████████

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splektomii

Wynik	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²
Koszty całkowite [zł]			
Koszty inkrementalne [zł]	I		

1) koszt uwzględniający koszty niezutytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30.

Opcja obliczania kosztów romiplostymu	Cena Revolade 28 x 50 mg	
	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Z uwzględnieniem strat leku		
Bez uwzględniania strat leku		

Tabela 31.

Opcja obliczania kosztów romiplostymu	Cena Revolade 28 x 50 mg	
	Cena zbytu netto	Cena zbytu brutto
Z uwzględnieniem strat leku		
Bez uwzględniania strat leku		

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Parametr	Scenariusz	Wartość / opis				
Stopy dyskontowe	-	Wyniki kliniczne			Wyniki ekonomiczne	
	Podstawowy	3,5%			5,0%	
	Scenariusz 1a	0%			0%	
	Scenariusz 1b	0%			5%	
	Scenariusz 1c	5%			5%	
Prawdopodobieństwo krwawienia na cykl	Podstawowy	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		█	█	█	█	█
	Scenariusz 2	Wiek	WHO 3, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 3, pp <50 tys./mcl	WHO 4, pp ¹ >50 tys./mcl	WHO 4, pp <50 tys./mcl
		█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█
Użyteczności	Podstawowy	Odpowiedź na leczenie		Brak odpowiedzi na leczenie	Krwawienia lub powikłania	
		0,62		0,58	0,48	
	Scenariusz 3a	0,68		0,68	0,62	
	Scenariusz 3b	0,83		0,81	0,39	
Krwawienie WHO 4 = krwawienie wewnętrzczaszkowe	Podstawowy	Koszt krwawienia WHO 4			Odsetek powikłań po krwawieniu WHO 4	
		█			█	
Utrata odpowiedzi na leczenie	Podstawowy	Brak utraty odpowiedzi (poza wystąpieniem poważnych krwawień)				
	Scenariusz 5	Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi niezwiązane z krwawieniami – 1% w każdym cyklu				
Świadczenia TPZ w terapii ROM	Podstawowy	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na tydzień				
	Scenariusz 6	Hospitalizacja jednodniowa 1 raz na 4 tygodnie ²				
Dawka ROM na kg masy ciała	Podstawowy	Populacja SPL			Populacja NSPL	
		█			█	
	Scenariusz 7a	█			█	
Horyzont	Podstawowy	10 lat				
	Scenariusz 8a	24 tygodnie				
	Scenariusz 8b	dożywotni				

1) pp = poziom płytek; 2) po ustabilizowaniu dawki

Analiza kosztów - konsekwencji

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja po splenektomii)

Scenariusz	ELT			ROM			
	LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty – ROM-S1	Koszty – ROM-NS ²
Scenariusz główny	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1c	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3b	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 6	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 8a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 8b	■	■	■	■	■	■	■

1) koszt uwzględniający koszty niezużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Scenariusz	ELT			ROM			
	LY	QALY	Koszty	LY	QALY	Koszty – ROM-S ¹	Koszty – ROM-NS ²
Scenariusz główny	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1c	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3b	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■	■

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Scenariusz	ELT			ROM			
Scenariusz 6	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7b	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 8a	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 8b	■	■	■	■	■	■	■

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (populacja po splenektomii)

Scenariusz	Koszty			Koszty inkrementalne	
	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²	ELT – ROM-S ¹	ELT – ROM-NS ²
Scenariusz główny	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■
Scenariusz 2	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■
Scenariusz 6	■	■	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■	■	■
Scenariusz 7b	■	■	■	■	■
Scenariusz 8a	■	■	■	■	■
Scenariusz 8b	■	■	■	■	■

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii)

Scenariusz	Koszty			Koszty inkrementalne	
	ELT	ROM-S ¹	ROM-NS ²	ELT – ROM-S ¹	ELT – ROM-NS ²
Scenariusz główny	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■
Scenariusz 2	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■
Scenariusz 6	■	■	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■	■	■
Scenariusz 7b	■	■	■	■	■

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Scenariusz	Koszty			Koszty inkrementalne	
Scenariusz 8a					
Scenariusz 8b					

1) koszt uwzględniający koszty nieużytych części opakowań; 2) koszt z pominięciem strat leku

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej było porównanie opłacalności zastosowania eltrombopagu (ELT) i romiplostymu (ROM) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii. W opracowaniu wykorzystano 2 techniki – analizę kosztów konsekwencji i analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ w 10 horyzoncie czasowym.

W 10-letnim horyzoncie czasowym zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii jest [redacted] stosowanie Romiplostymu przy porównywalnej skuteczności obu terapii.

Dla pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [redacted] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate i [redacted] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku).

Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [redacted] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate oraz [redacted] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku).

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na istotność statystyczną wyniku dla porównania uwzględniającego koszt nieużytych części opakowań.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik oraz pacjenci w przypadku podjęcia decyzji o realizacji programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” zgodnie z projektem tego programu.

Populacja i wielkość sprzedaży

- Pacjenci po zabiegu splenektomii, u których inne terapie (np. glikokortykosteroidy lub immunoglobuliny) nie pozwoliły na uzyskanie dostatecznej odpowiedzi terapeutycznej – Scenariusz I,
- Pacjenci po zabiegu splenektomii, u których inne terapie nie pozwoliły na uzyskanie dostatecznej odpowiedzi terapeutycznej oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii – Scenariusz II.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej w programie lekowym uwzględniono:

- chorobowość ITP,
- odsetek pacjentów z ITP, u których wykonano wcześniej zabieg splenektomii,
- odsetek pacjentów, u których splenektomia jest przeciwwskazana (w odniesieniu do liczby pacjentów poddawanych zabiegowi),
- odsetek pacjentów po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami.

Eltrombopag nie jest obecnie refundowany w Polsce i jego zastosowanie ograniczone jest wyłącznie do wyjątkowych sytuacji.

Tabela 37. Dane sprzedażowe dla preparatu Revolade – rok 2012

Sprzedaż do hurtowni	Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań
Sprzedaż do hurtowni	Opakowania 28 x 25 mg	■
	Opakowanie 28 x 50 mg	■
Sprzedaż do szpitali	Opakowania 28 x 25 mg	■
	Opakowanie 28 x 50 mg	■

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu, że eltrombopag będzie finansowany przez NFZ począwszy od [REDAKTOWANE]. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika oraz pacjentów przedstawiono w okresie 3 lat kalendarzowych ([REDAKTOWANE]).

Kluczowe założenia

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

- 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.
- Na terenie Unii Europejskiej eltrombopag uzyskał rejestrację 11 marca 2010 r., natomiast romiplostym uzyskał rejestrację w lutym 2009. Z tego względu wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia nowych terapii ITP w populacji docelowej oraz tempa zastępowania terapii alternatywnych są bardzo ograniczone. 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 pełnym przejęciu rynku przez eltrombopag.
- W analizie przyjęto, że ELT będzie 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 brak danych o liczbie podań IVIG przypadających na pacjenta w analizie założono, że pacjenci, u których stosowana jest ta opcja leczenia, korzystają w ciągu roku tylko 1 raz ze świadczenia podania immunoglobulin. W rzeczywistości liczba podań IVIG stosowanych w tej grupie może być znacznie wyższa (efekt jednorazowego podania utrzymuje się jedynie przez kilka tygodni), jednak przez wzgląd na bardzo wysoki koszt terapii i istotne ograniczenia zasobów szpitalnych w zakresie immunoglobulin, założono minimalne zużycie tych preparatów. Należy podkreślić jednocześnie, że przyjęte uproszczenie jest założeniem konserwatywnym i rzeczywiste wydatki inkrementalne wprowadzenia programu lekowego są z dużym prawdopodobieństwem niższe niż wydatki wyznaczone w analizie. W analizie wrażliwości testowano wariant obliczeń, w którym w ciągu roku pacjent poddany terapii immunoglobulinami otrzymuje 4 kursy terapii lekiem, analogicznie do założeń z analizy dla romiplostymu ocenionej przez NICE.
- Ze względu na brak danych o częstości stosowania poszczególnych preparatów immunosupresyjnych założono, że koszt terapii lekami immunosupresyjnymi to średnia arytmetyczna z obliczonych przeciętnych kosztów terapii azatiopryną, cyklosporyną i cyklofosfamidem.
- Zarówno eltrombopag jak i romiplostym nie są aktualnie (maj 2011) dystrybuowane w Polsce. Cena preparatu Revolade ustalona została zatem w oparciu o dane dostarczone przez Zamawiającego, natomiast cena preparatu Nplate oparta została o [REDACTED]
- Dane o średnich kosztach terapii eltrombopagiem (oraz romiplostymem w przypadku analizy wrażliwości) oraz średnich rocznych kosztach leczenia krwawień wyznaczono w oparciu o wyniki

symulacji przeprowadzonej z wykorzystaniem modelu stworzonego na potrzeby analizy ekonomicznej. W ten sposób ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają na wyniki niniejszej analizy.

- Nie rozróżniano pacjentów ze względu na etapy terapii, to jest na czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii. Z tego względu nie zdołano zróżnicować kosztów kolejnych lat terapii. Obliczono natomiast średni roczny koszt terapii, posługując się danymi z analizy ekonomicznej wymienionymi w poprzednim punkcie. Posługiwanie się średnim kosztem terapii może spowodować zaniedbanie różnic w kosztach pomiędzy kolejnymi okresami terapii, jednocześnie pozwalając ocenić prawidłowo prognozowane wyniki finansowe w całym okresie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych innych niż krwawienia. W związku z potencjalnie bardzo poważnymi powikłaniami długoterminowo stosowanych kortykosteroidów lub chemioterapeutyków i leków immunosupresyjnych i relatywnie mniej obciążającymi powikłaniami terapii innowacyjnych, takie uproszczenie należy uznać za założenie konserwatywne.
- Częstości występowania krwawień w przypadku stosowania opcji terapeutycznych, dla których nie uzyskano odpowiednich danych, przyjęto jak dla terapii standardowej z modelu opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej. W rzeczywistości prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w przypadku zastosowania terapii standardowej jest prawdopodobnie wyższe niż zaimplementowane w modelu, co implikuje niższe ryzyko krwawień. Istotnie większe ryzyko wystąpienia kosztownych działań niepożądanych, pominięte przy obliczaniu efektywności terapii standardowej wydaje się jednak co najmniej równoważyć wpływ potencjalnego zawyżenia kosztów krwawień w populacji pacjentów leczonych aktualnie refundowanymi terapiami.
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od maja 2012 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ obowiązujących od października 2011 roku wraz z późniejszymi zmianami. Koszty preparatów medycznych określone w obwieszczeniu Ministra Zdrowia ulegną najprawdopodobniej wielokrotnym zmianom w najbliższych latach w związku z dynamicznie określonymi limitami dla refundacji leków oraz w związku ze zmienną marżą hurtową w okresie analizy (6% w 2013 roku i 5% w latach 2014–2015). 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, winkrystyna) niepewność dotycząca cen jednostkowych preparatów dostępnych w lecznictwie otwartym ma relatywnie niewielki 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

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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 39. 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	
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
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?	?	NFZ nie udostępnił danych dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE DOTYCZY	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDACTED]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]

* Dane otrzymane od Zamawiającego dotyczące aktualnych wyników sprzedażowych dla preparatu Revolade® w roku 2012 wskazują, że w bieżącym roku kalendarzowym szpitalom i hurtowniom dostarczono łącznie [REDACTED] opakowania leku.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED]): scenariusz istniejący - I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Realizacja świadczenia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwawienia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Realizacja świadczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwawienia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED]): scenariusz istniejący - II pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Realizacja świadczenia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwawienia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ELT [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Realizacja świadczenia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwawienia [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

medyczne (w tym wnioskowany lek)			
ELT			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet (): scenariusz nowy – I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
ELT			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
ELT			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet (): scenariusz nowy – II pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
ELT			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
ELT			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (): – wariant podstawowy – I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WA	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			
Perspektywa NFZ + pacjenci			
Realizacja świadczenia			
Krwawienia			
Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
ŁĄCZNIE			

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne (): – wariant podstawowy – II pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Realizacja świadczenia			
	Krwawienia			
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
	Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)			
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa NFZ + pacjenci			
	Realizacja świadczenia			
	Krwawienia			
	Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym wnioskowany lek)			
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)				
ŁĄCZNIE				

ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika oraz pacjentów (współpłacenie za leki), jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- Oszacowania chorobowości (wariant A)
- odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych po splenektomii (wariant B),
- rozpowszechnienie eltrombopagu (wariant C),
- udziały leków innowacyjnych w części rynku przez nie zajętych (wariant D),
- porzucanie terapii w programie lekowym (wariant E),
- dawkowanie eltrombopagu (wariant F),
- zakres stosowanych alternatywnie terapii (wariant G),
- liczba kursów podania immunoglobulin w ciągu roku (wariant H).

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 47. Roczne inkrementalne płatnika – analiza wrażliwości

Wariant / Opcja	Scenariusz I		Scenariusz II	
	NFZ [tys. zł]	NFZ + pacjenci [tys. zł]	NFZ [tys. zł]	NFZ + pacjenci [tys. zł]
Wariant podstawowy				
Wariant A1				
Wariant A2				
Wariant B1				
Wariant B2				
Wariant C1				
Wariant D1				
Wariant E1				
Wariant F1				
Wariant G1				
Wariant H1				

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma określenie rozpowszechnienia analizowanej terapii. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z analizowanym wskazaniem zostaną włączeni do programu lekowego z zastosowaniem eltrombopagu, średnie roczne wydatki inkrementalne w perspektywie 3 lat są w wariantie podstawowym. Ze względu na charakter dystrybucji preparatu i prawdopodobne ograniczenia w kwalifikacji pacjentów do terapii w ramach programu lekowego, założenie o zastosowaniu leku u 100% pacjentów w populacji docelowej jest jednak mało prawdopodobne.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy oszacowano, iż docelowa populacja pacjentów u których może być stosowany ELT to po niepowodzeniu splenektomii i po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jej wykonania. W analizie przyjęto, że terapii ELT poddanych będzie w przypadku refundacji dla pacjentów po niepowodzeniu splenektomii lub w przypadku refundacji dla pacjentów z niepowodzeniem splenektomii lub przeciwwskazaniami do jej zastosowania.

W przypadku objęcia refundacją ELT w programie lekowym w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ)

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Średnie roczne wydatki inkrementalne, przy założeniu objęcia refundacją ELT oszacowane zostały na poziomie:

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

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych mają: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadnym byłoby rozpatrzenie włączenia do programu lekowego badań na obecność wirusa HIV.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wskazano wielkość wydatków płatnika publicznego zaoszczędzonych w wyniku wprowadzenia nowej ustawy refundacyjnej (z dnia 12 maja 2011 roku), której wprowadzenie wraz z negocjacjami cenowymi Ministerstwa Zdrowia z podmiotami odpowiedzialnymi doprowadziło do zmniejszenia nakładów finansowych na refundację leków w Polsce. Rozważono wydatki w grupie limitowej 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy. W ramach analizy przedstawiono wielkość wydatków płatnika publicznego i pacjentów w 2011 roku (przed wprowadzeniem nowej ustawy refundacyjnej) oraz obliczono przyszłe wydatki płatnika publicznego i pacjentów po wprowadzeniu zmian w wykazie leków refundowanych podyktowanych aktualnymi (na dzień zakończenia analizy) aktami prawnym w tym zakresie. W obliczeniach przyjęto, że sprzedaż inhibitorów aromatazy nie zmieni się w stosunku do sprzedaży z roku 2011.

Tabela 48. Analiza racjonalizacyjna - Oszczędności w grupie limitowej 132.0 wynikające z nowej ustawy refundacyjnej

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Srednia			
Oszczędności NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	34,66 mln zł
[REDACTED]			
Oszczędności NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksimum			
Oszczędności NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 49. Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej

Rok			
Scenariusz I			
Wydatki			
Oszczędności			
Bilans			
Scenariusz II			
Wydatki			
Oszczędności			
Bilans			

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

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

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2010	Eltrombopag w leczeniu immunologicznej (idiopatycznej) małopłytkowości	Przegląd dostępnych danych klinicznych oraz doniesień dotyczących efektywności kosztowej	Eltrombopag nie jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości u dorosłych po splenektomii, a którzy nie odpowiedzieli na inne terapie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny) oraz jako terapia drugiego rzutu w leczeniu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości u dorosłych niepoddanych zabiegowi splenektomii, u których jest on przeciwwskazany

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja	Finansowanie Revolade 25 mg oraz 50 mg (tabletki powlekane) we wskazaniu	<p>Rekomendacja pozytywna. Dopuszczenie do wpisania na listę leków refundowanych oraz umieszczenie na wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne usługi publiczne w określonym wskazaniu i dawkowaniu.</p> <p>Komitet Przejrzystości prosi o bieżące informowanie o wynikach planu zarządzania ryzykiem, w szczególności w odniesieniu do potencjalnego ryzyka odkładania retykuliny oraz zwłóknienia szpiku kostnego.</p> <p>Refundacja: 65%.</p> <p>Preparat Revolade wskazany jest dla dorosłych pacjentów z usuniętą śledzioną z przewlekłą małopłytkowością samoistną (idiopatyczną) oporną na inne leki (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Revolade może być traktowany jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów bez usuniętej śledziony w sytuacjach gdzie operacja jest</p>

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

		przeciwwskazana.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Nowa Zelandia	Finansowanie Revolade (Eltrombopag olamine) 25 mg oraz 50 mg	Rekomendacja pozytywna. Leczenie przewlekłej immunologicznej małopłytkowości w leczeniu szpitalnym. Zaakceptowana efektywność kosztowa przy zaktualizowanej cenie (mniej efektywny i tańszy w porównaniu z romiplostinem). Populacja ograniczona do takiej jak w przypadku romiplostinu.
National Health Service Scotland (NHS Scotland), Wie ka Brytania	Finansowanie Revolade (Eltrombopag) 25 mg oraz 50 mg, tabletki powlekane	Rekomendacja pozytywna. Zastosowanie u pacjentów poddanych zabiegowi splenektomii oraz niepoddanych temu zabiegowi zastosowanie jest ograniczone do z ciężką objawową postacią przewlekłej immunologicznej małopłytkowości z wysokim ryzykiem krwawień. Eltrombopag jest znacznie efektywniejszy niż placebo w zwiększaniu i podtrzymywaniu ilości płytek krwi do minimalnego (lub powyżej minimalnego) docelowego poziomu u pacjentów wcześniej leczonych z powodu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada	Finansowanie Revolade (Eltrombopag olamine) we wskazaniu: przewlekła immunologiczna (idiopatyczna) małopłytkowość	Nie rekomenduje finansowania we wskazaniu przewlekła immunologiczna (idiopatyczna) małopłytkowości. Uzasadnienie: - w 3 analizowanych badaniach głównym celem było określenie ilości płytek krwi u pacjentów z przewlekłą immunologiczną małopłytkowością. Komisja uznała, że ten parametr jest znacznie mniej ważny niż ilość epizodów krwawienia - nie przedstawiono dobrej jakości nadań porównujących Revolade z różnymi innymi dostępnymi metodami leczenia ITP - wyniki analizy ekonomicznej wytwórcy sugerują, że Revolade nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z terapią standardową zarówno w przypadku pacjentów poddanych splenektomii jak i niepoddanych temu zabiegowi
National Center for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia	Efektywność kosztowa eltrombopagu w leczeniu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości	Nie rekomenduje się finansowania eltrombopagu (Revolade) w schemacie leków wysokospecjalistycznych. Uzasadnienie: - nie wykazano badań porównujących bezpośrednio eltrombopag z rytuksymabem lub romiplostinem - eltrombopag nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z rytuksymabem

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE, 2010			+	-
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2010	+			-
	Nowa Zelandia	PBAC, 2011	+			-
	Wielka Brytania	NHS Scotland, 2010	+			-
	Kanada	CADTH, 2011			+	-
	Irlandia	NCPE, 2010			+	-

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)		Poziom refundacji (%)		Warunki refundacji (ograniczenia)		Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)	
	REVOL ADE 25MG	REVO LADE 50MG	REVOLA DE 25MG	REVOLA DE 50MG	REVOLADE 25MG	REVOLADE 50MG	REVOL ADE 25MG	REVOL ADE 50MG
[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]	[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]

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Rozpatrywany lek jest finansowany w [REDAKTOWANE] o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁸ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a na [REDAKTOWANE] możliwa jest indywidualna refundacja ([REDAKTOWANE]) w ramach specjalnych umów na dostawę. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w [REDAKTOWANE] refundacja Revolade udzielana jest na [REDAKTOWANE] miesięcy.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)

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
[REDAKTOWANE]	Opinia Konsultanta wydana na podstawie danych z EMEA. Powinna być finansowana jako produkt leczniczy stosowany w III linii leczenia po nieefektywnej splenektomii i braku odpowiedzi po leczeniu innymi lekami, jak również w II linii leczenia.	brak	Opinia Konsultanta wydana na podstawie danych z EMEA. Powinna być finansowana jako produkt leczniczy stosowany w III linii leczenia po nieefektywnej splenektomii i braku odpowiedzi po leczeniu innymi lekami, jak również w II linii leczenia.
[REDAKTOWANE]	Leczenie nalogami 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 życia i zdrowia krwawień	brak	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

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Revolade (eltrombopag) jest lekiem który nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTM. Produkt leczniczy Revolade w postaci 25 mg oraz 50 mg miałyby znaleźć się w programie lekowym odnoszącym się do leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

Problem zdrowotny

Wprowadzenie nowego programu lekowego w przypadku leczenia dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Celem programu ma być ochrona chorego przed niebezpiecznym

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

krwawieniem poprzez uzyskanie i utrzymanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi powyżej poziomu ryzyka krwotocznego. W tym :

- Zmniejszenie ryzyka krwawień, w tym krwawień istotnych klinicznie (2-4 wg WHO)
- Zmniejszenie częstości stosowania leczenia „ratunkowego”(doraźnego)
- Redukcja konieczności stosowania leczenia standardowego (towarzyszącego) ITP.*
- Uzyskanie poprawy jakości życia

Roczna ilość nowych zachorowań w Polsce to około 3.5 na 100 000 mieszkańców.

Alternatywne technologie medyczne

Leki zawierające substancje czynne: Ciclosporinum, Cyclophosphamidum, Danazolium, Prednisonum, Azathioprinum, Methylprednisolonum, Vincristini sulfas zostały zestawione jako leki refundowane w danym w skazaniu. Jako komparatory dla eltrombopagu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano romiplostym oraz placebo. Ze względu na brak opublikowanych badań z randomizacją potwierdzających zasadność stosowania rytuksymabu u pacjentów z opornej ITP oraz jego brak rejestracji w tym wskazaniu wnioskodawcy nie udało się zastosować powszechnie stosowanego rytuksymabu jako komparatora uzupełniającego. Również inne leki stanowiące ogólną praktykę kliniczną w leczeniu opornej ITP zostały pominięte ze względu na brak udowodnionej skuteczności. Według opinii analityków wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna

- W badaniu Zeng 2011 wykazano, iż w porównaniu do PLC lub standardowej opieki medycznej, pomimo statystycznie znacząco podniesionej liczby płytek krwi, nie ma dowodów na ograniczanie częstości występowania poważnych krwawień przez agonistów TPO R w przewlekłej ITP. Działania niepożądane związane ze stosowaniem agonistów TPO R są podobne do związanych z PLC i standardową opieką medyczną.
- Na podstawie przeglądów systematycznych (Vesely 2004 i Godeau 2007) ustalono, że pomimo braku randomizowanych badań klinicznych najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z oporną ITP wydaje się być rytuksymab
- Populację docelową została określona zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, niemniej jednak kryteria włączenia badań do analizy w zakresie charakterystyki populacji zdefiniowano nieco szerzej ograniczając się jedynie do określenia stopnia zaawansowania oraz linii terapii.
- Niższa jakość badań dla eltrombopagu (w skali Jadad badania randomizowane otrzymały 3-4 pkt). Zdecydowanie lepsze badania zostały włączone do oceny romiplostymu (5 pkt w skali Jadad)
- Brak badań dotyczących polskiej populacji
- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących eltrombopag z romiplostymem (dostępne są jedynie badania pośrednie z placebo) trudne w ocenie może wydawać się określenie przewagi eltrombopagu nad romiplostymem. Nie dokonano ilościowego porównania pośredniego

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

- W metaanalizie porównującej eltrombopag z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień ciężkich.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stąd też wykazanie nie jest możliwe.

Bezpieczeństwo stosowania

Eltrombopag nie różnił się w sposób istotny statystycznie od placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, jak również działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania.

W trakcie leczenia odnotowano w sumie 8 zgonów (1%), przy czym żaden nie został uznany za mający związek z leczeniem.

FDA uznało, że stosowanie eltrombopagu może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby.

Jest możliwy związek pomiędzy stosowaniem eltrombopagu a wystąpieniem zdarzeń zakrzepowozatorowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W 10-letnim horyzoncie czasowym zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii jest [REDACTED] stosowanie Romiplostymu przy porównywalnej skuteczności obu terapii.

Dla pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDACTED] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate i [REDACTED] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). [REDACTED]

Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDACTED] w wariantcie, w którym uwzględniane są koszty nieużytych części opakowań Nplate oraz [REDACTED] przy konserwatywnym wariantcie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku).

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na istotność statystyczną wyniku dla porównania uwzględniającego koszt nieużytych części opakowań.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wnioskodawcy oszacowano, iż docelowa populacja pacjentów u których może być stosowany ELT to [REDACTED] osoby po niepowodzeniu splenektomii i [REDACTED] osób po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do jej wykonania. W analizie przyjęto, że terapii ELT poddanych będzie [REDACTED] [REDACTED] osób w przypadku refundacji dla pacjentów po niepowodzeniu splenektomii lub [REDACTED] w przypadku refundacji dla pacjentów z niepowodzeniem splenektomii lub przeciwwskazaniami do jej zastosowania.

W przypadku objęcia refundacją ELT w programie lekowym w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) wzrosną o:

[REDACTED]

Średnie roczne wydatki inkrementalne, przy założeniu objęcia refundacją ELT oszacowane zostały na poziomie:

[REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych mają: [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Zasadnym byłoby rozpatrzenie włączenia do programu lekowego badań na obecność wirusa HIV.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną wydaną przez NICE, rekomendacja negatywna. W przypadku rekomendacji refundacyjnych HAS, PBAC, NHS Scotland wydały pozytywne rekomendacje, natomiast CADTH oraz NCPE nierekomendowały eltrombopagu z uwagi na to iż nie przedstawiono dobrej jakości badań porównujących Revolade z różnymi innymi dostępnymi metodami leczenia ITP oraz wyniki analizy ekonomicznej wytwórcy sugerują, że Revolade nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z terapią standardową

Uwagi dodatkowe

Brak uwag dodatkowych.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

13. Źródła

Piśmiennictwo

ASH, 2011	http://www.hematology.org/Practice/Guidelines/2934.aspx American Society of Hematology, Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP)
Bussel 2006	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2008; 371(9610):395–403.
Bussel 2007	Bussel JB. Eltrombopag, an Oral Platelet Growth Factor, for Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. <i>The Journal of Supportive Oncology</i> . 2007; 5(4):66–67. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2007; 357(22):2237–2247.
Bussel 2009	Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2009; 373(9664):641–648.
Bussel 2009a	Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. <i>Blood</i> . 2009; 113(10):2161–2171.
CADTH, 2011	http://www.cadth.ca/media/cdr/relatedinfo/cdr_trans_Revolade_plain-lang-rec_Jan-6-12%20.pdf Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation - Eltrombopag
Catala-Lopez	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. <i>Medicina Clinica</i> . 2012;
ChPL Revolade	www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1147
ChPL Cyclaid	http://leki.urpl.gov.pl/files/Cyclaid_SPC_100mg.pdf
ChPL Equoral	http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf
ChPL Sandimmun Neoral	http://leki.urpl.gov.pl/files/Sandimmun_Neoral_10.pdf
ChPL Endoxan	http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf
ChPL Danazol Jelfa	http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Jelfa.pdf
ChPL Danazol Polfarmex	http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Polfarmex_200.pdf
ChPL Encorton	http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf
ChPL Azathioprine	http://leki.urpl.gov.pl/files/Azathioprine_VIS50.pdf
ChPL Imuran	http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_25_50.pdf
ChPL MEDROL	http://leki.urpl.gov.pl/files/MEDROL.pdf
EPAR	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_Ibrary/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001110/WC500089965.pdf
EXTEND	Bussel J, Saleh I, Salama A, et al. Improvement in fatigue and health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: the extend study. <i>Haematologica</i> . 2009; 94(s2):94–95. Saleh M. Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study. <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i> . 2009;
Godeau 2007	Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. <i>Current Opinion in Hematology</i> . 2007; 14(5):535–556.
HAS 2010	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/revolade_ct-8151.pdf Haute Autorité de santé. Eltrombopag
HTA Consulting	Siejka S, Ziola M, Kowalska M, et al. Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. 2012. Nadzieja-Kozioł A, Ziola M, Wieczorek A, et al. Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Analiza problemu decyzyjnego. Kostrzewska K, Krzystek J, Fundament T, et al. Analiza ekonomiczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) w ramach programu lekowego. 2012. Dziewiątka M, Fundament T, Kostrzewska K, et al. Analiza wpływu na budżet płatnika refundacji eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

	ramach programu lekowego.
Janssens 2011	Janssens A. Interim results from an international, multicenter, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). <i>Haematologica</i> . 2011; 96(s2): abstakt 0223:91.
Khellaf 2009	Khellaf M. Paper: Safety and Efficacy of Romiplostim in Immune Thrombocytopenia (ITP) in the « real-life » : Result of the French Experience in 72 Adults. http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper18755.html (18.12.2009).
Kutter 2008	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2008; 371(9610):395–403.
Liebman 2008	Liebman H, Henry D, Lefrere F, et al. Long-Term Safety Profile of Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i> . 2008; 112(11):3415.
Mathias 2010	Mathias. Health-related quality of life (HRQOL) in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients: results from a long-term study of romiplostim. <i>Haematologica</i> . 2011; 92(s2)(Abstract 0792):
NCPE, 2010	http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Summary-for-Thrombocytopenic-purpura.pdf National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of eltrombopag (Revolade®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP).
Newland 2006	Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. <i>British Journal of Haematology</i> . 2006; 135(4):547–553.
NHS Scotland, 2010	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/eltrombopag_Revolade_FINAL_July_2010.pdf National Health Service Scotland, Assessment of eltrombopag
NICE, 2010	http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13250/51269/51269.pdf National Institute for Health and Clinical Excellence, Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura
NICE 2011	http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf National Institute for Health and Clinical Excellence, Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura
Obwieszczenie MZ	http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf
Opinia RK 2010	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/stanowisko_RK_AOTM_19_6_2010_romiplostym_Nplate.pdf
PBAC, 2011	http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eltrombopag-olamine-nov10 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
Profit 2006	Profit L. Eltrombopag: the emerging evidence of its therapeutic value in thrombocytopenia. <i>Core Evidence</i> . 2006; 1(4):221–231.
[REDACTED]	[REDACTED]
Ramanarayanan 2006	Ramanarayanan J, Brodz k F, Czuczman MS, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Refractory/Relapsed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): Results of a Meta-Analysis of 299 Patients. <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i> . 2006; 108(11):1076.
Rekomendacja Prezesa AOTM 2010r.	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf
REPEAT	Bussel JB, Psaila B, Saleh MN, et al. Efficacy and Safety of Repeated Intermittent Treatment with Eltrombopag in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i> . 2008;112(11):3431.
Valcarcel 2010	Valcarcel D, Moreno E, Portos J, et al. Potential applications of romiplostim in the daily practice. <i>Haematologica</i> . 2010; 95(s2):746–747
Vesely 2004	Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2004; 140(2):112–120.
Zeng 2011	Zeng Y, Duan X, Xu J, et al. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)</i> . 2011; (7):CD008235.
Zawilska K.	Zawilska Krystyna. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. <i>Acta Haematologica Polonica</i> . 2009; 40(4):843–849.

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM-DS-433- /2012; NFZ/CF/DGL/2012/
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLA-460-15020- /12; MZ-PLR-460- /12; MZ-PLR-460- /12; AOTM-DS-433- /2012; AOTM-BK-073- /2012
3.	Korespondencja z firmą GlaxoSmithKline: pisma z dnia: 7.sierpnia 2012 ; 23.sierpnia 2012 ; 6.września 2012
4.	Opinia Konsultanta r.
5.	Opinia Konsultanta

14. Załączniki

- ZAL. 1. Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) Przegląd systematyczny
- Zal. 2. Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach programu lekowego Analiza wpływu na system opieki zdrowia
- ZAL. 3. Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) Analiza problemu decyzyjnego
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) w ramach programu lekowego Analiza Ekonomiczna
- ZAL. 5. Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) Aneks
- Zal. 6. Analiza kliniczna rytuksymabu w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) Aneks
- Zal. 7. Eltrombopag (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach programu lekowego Analiza racjonalizacyjna
- Zal. 8. Uwagi do wymagań minimalnych
- Zal. 9. Uzgodniony program lekowy

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	9
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	14
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	15
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.....	16
Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)”	19
Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)” opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	20
Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.....	21
Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.....	26
Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.....	26

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną eltrombopagu w przewlekłej ITP odpornej na leczenie.....	27
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy...37	
Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
Tabela 17. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa eltrombopagu badania RCT – wyniki metaanaliz badań	47
Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy	52
Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	57
Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Eltrombopagu z Romiplosysem (populacja pacjentów po splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym.....	58
Tabela 22. Zestawienie kosztów dla porównania Eltrombopagu z Romiplosysem (populacja pacjentów po splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym	59
Tabela 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów po splenektomii	59
Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Eltrombopagu z Romiplosysem (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym	59
Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania Eltrombopagu z Romiplosysem (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii) w 10-letnim horyzoncie czasowym.....	60
Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii	60
Tabela 27. Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z po splenektomii.....	61
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci po splenektomii	61
Tabela 29. Wyniki ekonomiczne dla porównania ELT vs ROM – populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.....	61
Tabela 30. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM – pacjenci z przeciwwskazaniami do splenektomii	62
Tabela 31. [REDACTED]	62
Tabela 32. [REDACTED]	62
Tabela 33. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	62
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja po splenektomii)	64
Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (CCA, populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii).....	64
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (populacja po splenektomii).....	65
Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ELT vs ROM (populacja z przeciwwskazaniami do splenektomii).....	65
Tabela 38. Dane sprzedażowe dla preparatu Revolade – rok 2012	67
Tabela 39. Koszty roczne terapii lekami innowacyjnymi (założenia scenariusza podstawowego)	68
Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	71
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej	71
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED]): scenariusz istniejący - I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii	72
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED]): scenariusz istniejący - II pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii	72
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED]): scenariusz nowy – I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii.....	73
Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet ([REDACTED])	73
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne ([REDACTED]): – wariant podstawowy – I pacjenci po niepowodzeniu splenektomii	73
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne ([REDACTED]): – wariant podstawowy – II pacjenci po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do splenektomii.....	74

w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Tabela 48. Roczne inkrementalne [] płatnika – analiza wrażliwości.....	75
Tabela 49. Analiza racjonalizacyjna - Oszczędności w grupie limitowej 132.0 wynikające z nowej ustawy refundacyjnej.....	76
Tabela 50. Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej	77
Tabela 51. Rekomendacje kliniczne	77
Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne.....	77
Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)	78
Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	79
Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Revolade (eltrombopag) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)	81