



**Rekomendacja nr 75/2012**

**z dnia 1 października 2012 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, Revolade  
(Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod  
EAN: 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych  
chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.

Zastosowanie terapii eltrombopagiem, w porównaniu do placebo, powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, nie wpływa jednak na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień. Ponadto wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

W przedstawionych analizach wnioskodawca dokonał porównań eltrombopagu z romiplostymem, który nie jest technologią refundowaną. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących wymienione technologie. Przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich poprzez wspólną grupę referencyjną (tu: placebo) nie jest możliwe z uwagi na różnice metodyczne oraz wysoką niejednorodność populacji. Uniemożliwia to dokonanie oceny korzyści zdrowotnych wnioskowanej technologii wobec zastosowanego komparatora.

Wnioskowany produkt leczniczy nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej National Institute for Health and Clinical Excellence. Również Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health oraz irlandzkie National Center for Pharmacoeconomics nie rekomendują finansowania wnioskowanej technologii.



Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów podziału ryzyka.

Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu, pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił kategorię dostępności refundacyjnej dla eltrombopagu w ramach programu lekowego: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag); określając poziom odpłatności dla pacjenta, jako „lek wydawany bezpłatnie”. Podmiot odpowiedzialny cenę zbytu netto określił na [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP., ang. immune thrombocytopenic purpura) (ICD-10 D69.3), to choroba, w której dochodzi do spadku liczby płytek krwi poniżej 100 000/ $\mu$ l. Przyczyną wystąpienia ITP jest niszczenie płytek krwi, będące następstwem reakcji immunologicznej.

W efekcie zwykle pojawiają się objawy krwotoczne, charakterystyczne dla wszystkich typów małopłytkowości.

Ostra postać choroby występuje 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. Wyróżnia się też trzecią postać choroby, tzw. przewlekłą, oporną ITP w przypadkach, gdy standardowe leczenie nie przyniosło efektu i konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia. Oporna ITP stanowi największy problem, wiąże się z największą liczbą powikłań oraz śmiertelnością.

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

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 zagraża życiu chorych.

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

W przypadku, gdy kortykosteroidy, czyli tzw. pierwsza linia leczenia, są nieskuteczne lub 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 wprowadzone przeciwciała, lecz stabilizuje liczbę płytek i stwarza szansę, że pacjent nie będzie wymagał dalszego leczenia. Niepowodzenie splenektomii oznacza, że mamy do czynienia z oporną postacią ITP.

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

U pacjentów z ITP oporną na leczenie, tj. tych, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania terapii I (GKS, immunoglobuliny) i II linii (splenektomia), występuje znacząco zwiększone ryzyko zgonu, zwykle na skutek ciężkich krwawień, lecz również na skutek powikłań związanych z leczeniem (sepsa).

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

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

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, eltrombopag wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

Ze względu na niską liczbę pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową choroba ta jest uważana za rzadko występującą. W dniu 3 sierpnia 2007 r. preparat Revolade uzyskał status leku sierocego.

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

Oceniana interwencja miałaby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag). Program skierowany jest do dorosłych pacjentów (powyżej 18 r.ż) . Kryteria włączenia do programu obejmują: rozpoznaną pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP); - niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy dożylnie immunoglobuliny oraz nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 G/l i objawami skazy krwotocznej lub przeciwwskazania do wykonania splenektomii

## Alternatywna technologia medyczna

Brak jednolitego standardu odnośnie leczenia pacjentów z przewlekłą ITP ograniczył wybór komparatorów.

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

Jako komparatory dla 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 Agencji wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

## Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 3 badania porównujące eltrombopag z placebo i 2 badania porównujące romiplostym z placebo. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie eltrombopagu z romiplostymem.

Analiza skuteczności (odpowiedź na leczenie, krwawienia) została przeprowadzona 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.

Metaanaliza wyników wszystkich randomizowanych badań klinicznych włączonych dla porównania skuteczności eltrombopagu wobec placebo 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 podawano placebo (RB = 3,48 CI95% [2,46; 4,93]; NNT = 2 CI95% [2; 3]). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej.

Metaanaliza wyników badań randomizowanych skuteczności eltrombopagu wobec placebo 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]).

Ocena jakości życia w 3 badaniach RCT nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

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.

Wyniki randomizowanych badań wskazują, 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.

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

Wyniki i wnioski przeglądów systematycznych wskazanych w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazują, że w porównaniu do placebo (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 (TPO-R receptor dla trombopoetyny (*ang. Thrombopoietin Receptor*)) w przewlekłej ITP. Działania niepożądane związane ze stosowaniem agonistów TPO R są podobne do związanych z PLC i standardową opieką medyczną.

### **Skuteczność praktyczna**

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej występujące działania niepożądane, zgodnie z informacjami z charakterystyki 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.

Wyniki analizy bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego wskazały, że 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**

Celem analizy wnioskodawcy było 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.

W opracowaniu wykorzystano techniki – analizę kosztów konsekwencji i analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ. Ze względu na charakter porównywalnych interwencji pominięto koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie i uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (np. średnie koszty hospitalizacji [redacted]; koszt leków refundowanych: [redacted] Amotaks Dis – koszt terapii [redacted]; średni koszt leczenia krwawień: o stopniu ciężkości WHO 3 – [redacted] krwawienia o stopniu ciężkości WHO 4 – [redacted]; cena zbytu netto Revolade 25 mg, 28 tabletek - na poziomie [redacted]; Revolade 25 mg, 28 tabletek - [redacted]

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi analizowanych terapii, co powoduje zaniżenie kosztów terapii dla wszystkich uwzględnionych opcji leczenia i równoczesne potencjalne zawyżenie użyteczności przypisywanych w modelu.

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.

Na potrzeby analizy zastosowano model Markowa oddający specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego.

W przypadku proponowanego przez wnioskodawcę komparatora dla eltrombopagu - romiplostymu

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 [REDAKTOWANE] stosowanie Romiplostymu przy porównywalnej skuteczności obu terapii.

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii eltrombopagiem wynosi z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], natomiast koszt terapii romiplostymem wynosi [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i [REDAKTOWANE] w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań. Dla pacjentów po niepowodzeniu zabiegu splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie, w którym uwzględniane są koszty niezużytych części opakowań Nplate i [REDAKTOWANE] przy konserwatywnym wariancie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku).

W 10-letnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii eltrombopagiem wynosi z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], natomiast koszt terapii romiplostymem wynosi [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztów niezużytych części opakowań i [REDAKTOWANE] w przypadku pominięcia kosztów niewykorzystanych części opakowań. Dla pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii - różnica wydatków pomiędzy ELT a ROM wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie, w którym uwzględniane są koszty niezużytych części opakowań Nplate oraz [REDAKTOWANE] przy konserwatywnym wariancie obliczania kosztu komparatora (pominięcie kosztów strat leku). Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje na istotność statystyczną wyniku dla porównania uwzględniającego koszt niezużytych części opakowań.

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. Jednocześnie wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z pewną ostrożnością w związku z ograniczeniami spowodowanymi odmiennymi definicjami głównych punktów końcowych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (eltrombopag leki obecnie stosowane oraz – ewentualnie – romiplostym), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania skutków leczenia, koszty leczenia krwawień. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

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

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

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych mają: [REDAKT]

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

Wnioskodawca przedstawił w analizie klinicznej wyniki badań porównujących skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego wobec placebo.

Leki refundowane w przedmiotowym wskazaniu to leki zawierające substancje czynne: ciclosporinum, cyclophosphamidum, danazolium, prednisonum, azathioprinum,

methylprednisolonum, vincristini sulfas. Są one w ITP stosowane w różnych schematach i różnych dawkach terapeutycznych, co uniemożliwiło przeprowadzenie kalkulacji wymaganej w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Finansowany ze środków publicznych, najpowszechniej stosowany rytuksymab, jest w przedmiotowym wskazaniu refundowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Celem programu ma być 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 według WHO); zmniejszenie częstości stosowania leczenia „ratunkowego” doraźnego; redukcja konieczności stosowania leczenia standardowego (towarzyszącego) ITP; uzyskanie poprawy jakości życia.

Zasadnym wydaje się rozważenie włączenia do programu lekowego badań na obecność wirusa HIV.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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.

Oszczędności płatnika publicznego w latach 2013 – 2015 oszacowano średnio na około [REDAKTOWANE] w każdym roku.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

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

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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 nadań 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.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Według National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010) eltrombopag nie jest rekomendowany w leczeniu przewlekłej immunologicznej małopłytkowości u dorosłych po splenektomii, 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.



### Rekomendacje refundacyjne

Haute Autorite de Sante (HAS, Francja) wydał rekomendację pozytywną. Eltrombopag dopuszczono do wpisania na listę leków refundowanych oraz umieszczono na wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez świadczniodawców w określonym wskazaniu i dawkowaniu. Komitet Przejrzystości HAS jednocześnie oczekuje bieżących informacji o wynikach planu zarządzania ryzykiem, w szczególności w odniesieniu do potencjalnego ryzyka odkładania retykuliny oraz zwłóknienia szpiku kostnego. Refundacja wynosi 65%. 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 przeciwwskazana.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Nowa Zelandia) - Rekomendacja pozytywna dla leczenia przewlekłej immunologicznej małopłytkowości w leczeniu szpitalnym.

National Health Service Scotland (NHS Scotland, Wielka Brytania) - Rekomendacja pozytywna dla zastosowania 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) - Nie rekomenduje finansowania we wskazaniu przewlekła immunologiczna (idiopatyczna) małopłytkowości.

Uzasadnienie: - w 3 analizowanych badaniach głównym celem było oznaczenie 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) - Nie rekomenduje się finansowania eltrombopagu (Revolade) w schemacie leków wysokospecjalistycznych.

Uzasadnienie: - nie wykazano badań porównujących bezpośrednio eltrombopag z rytuksymabem lub romiplostimem; - eltrombopag nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z rytuksymabem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revolade jest finansowany w [ ] krajach UE i EFTA. Najczęściej lek jest finansowany z [ ] odpłatnością. W [ ] finansowanie Revolade odbywa się [ ] refundacji podlega tylko [ ] finansowanie ograniczone jest do maksymalnie [ ] na rok. W większości rozpatrywanych krajów brak jest [ ] ryzyka. Tylko [ ] stosuje instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w [ ] o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* ( [ ] ), a na [ ] możliwa jest indywidualna refundacja ( [ ] ) w ramach specjalnych umów na dostawy. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w [ ] refundacja Revolade udzielana jest na [ ] miesięcy.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 lipca 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-167/ISU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50

mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag),.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Revolade (Eltrombopag), tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., EAN 5909990748235 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade (eltrombopag)).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-433-█/2012. 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).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.