



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

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku Nplate (romiplostym)  
we wskazaniu:  
Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej  
(kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej  
romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa  
farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC:  
B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-XXXXXXXXXX/2012

Warszawa, dnia 5.10.2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

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

[Redacted names of authors]

### 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 name]	NIE	NIE	NIE
[Redacted name]	NIE	NIE	NIE
[Redacted name]	TAK	NIE	TAK
[Redacted name]	NIE	NIE	NIE

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

[Empty space for listing other individuals/entities involved in the verification analysis preparation]

**Wykaz skrótów**

<b>AE</b>	– Działania niepożądane( Adverse Events )
<b>Agencja</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AIAT</b>	– Aminotransferaza alaninowa (Alanine Aminotransferase)
<b>AspAT</b>	– Aminotransferaza asparaginianowa (Aspartate Aminotransferase)
<b>AOTM</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	– (ang. <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>DDD</b>	– Zdefiniowana dawka dobową (Defined Daily Dose)
<b>ELT</b>	– Eltrombopag
<b>EMA</b>	– Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	– Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HCV</b>	– Wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
<b>HIV</b>	– Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
<b>ICD</b>	– Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych
<b>IgA</b>	– Immunoglobulina typu A (Immunoglobulin type A)
<b>IgG</b>	– Immunoglobulina typu G (Immunoglobulin type G)
<b>IgM</b>	– Immunoglobulina typu M (Immunoglobulin type M)
<b>ITP</b>	– Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (Primary Immune Thrombocytopenia)
<b>IVIG</b>	– Dożylna immunoglobulina (Intravenous Immune Globulin)
<b>KKP</b>	– Koncentraty krwinek płytkowych
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	– 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.)
<b>LY</b>	– Lata życia (Life Years)
<b>MD</b>	– (ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNT</b>	– (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
<b>OR</b>	– Iloraz szans (Odds ratio)
<b>P</b>	– Wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)
<b>PLC</b>	– Placebo
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	– rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	– 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)
<b>RB</b>	– Korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	– Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Controlled Trial)
<b>ROM</b>	– Romiplostym
<b>RR</b>	– (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> ) 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

**SC** – 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)

**TPZ** – Terapeutyczny Program Zdrowotny

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

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

**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

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
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 .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	36
3.3.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	41
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	43
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	44
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>44</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	46
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	68
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>69</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	74
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	74
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	80
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	80
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>81</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>83</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	83
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	84
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	84
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>85</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>86</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>91</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>92</b>
<b>15. Spis tabel.....</b>	<b>93</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15020-194/ISU/12  
(03.08.2012)

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:

- Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 szt., EAN: 5909990767021 oraz
- Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 szt., EAN: 5909990766994,

Wnioskowane wskazanie: Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)”

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:

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

---

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Amgen Sp z o.o.

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Amgen Sp z o.o.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Amgen Sp z o.o.

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

GSK Services Sp. z o.o. – Revolade (eltrombopag)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

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

- Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 szt., EAN: 5909990767021 oraz
- Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 szt., EAN: 5909990766994,

stosowanych w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)”, o numerze: MZ-PLA-460-15020-194/ISU/12 z dnia 3 sierpnia 2012 r.

Dostarczone przez wnioskodawcę analizy zostały ocenione pod względem spełnienia wymagań minimalnych i w dniu 13 sierpnia 2012 r. wysłano pismo o numerze: AOTM-DS-4351-2(2)/ŁB/2012 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

Uzupełnienia wpłynęły w dniu 7.09.2012 r. Przesłane przez Podmiot Odpowiedzialny zaktualizowane analizy spełniały wymagania minimalne. Podmiot nie określił zakresu tajemnicy przedsiębiorstwa, na prośbę AOTM w dniu 21.09.2012 r. znak pisma: AOTM-DS-4351-2(15)/ŁB/2012 nastąpiło ostateczne przekazanie przez Podmiot w dniu 1.10.2012 r. materiałów w wersji zażółconej oraz zaczerpionej.

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

Produkt leczniczy Nplate był już przedmiotem oceny Agencji.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczenia ocenianego**

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>romiplostym (Nplate®)</b>			
TPZ Leczenie samoistnej płamicy 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 płamicy 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) płamicą 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 płamicy	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej płamicy 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 płamicą małopłytkową, -romiplostym daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa.

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

		małopłytkowej (ITP), a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.	
--	--	---	--

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Na dzień zakończenia analizy weryfikacyjnej Agencja nie wydała rekomendacji dotyczącej świadczeń alternatywnych.

### 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/ $\mu$ l. 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.

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

---

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.<sup>1</sup>

### **Epidemiologia**

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.<sup>2</sup>

### **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 opłaszczone 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.<sup>3</sup>

### **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/ $\mu$ l), 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.<sup>4</sup>

---

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

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

<sup>3</sup> Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2005.

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

## Leczenie i cele leczenia

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.

Główne metody leczenia ITP mają na celu zahamowanie produkcji przeciwciał lub zmniejszenie 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 przekraczających 30000/ $\mu$ l (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 pożądaną 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, odpornej 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 śledziona 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 (cyklofosamid, 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/  $\mu$ l), 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** (romiplostym 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 podskórnym raz w tygodniu, Revolade doustnie. Oba leki są już stosowane w ośrodkach hematologicznych, choć szerszy dostęp do nich

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

ogranicza wysoki koszt (trwają starania o ich refundację). Muszą one być stosowane stale, tzn. po odstawieniu preparatu u prawie wszystkich chorych małopłytkowość nawraca.<sup>5</sup>

## Rokowanie

Rokowanie w przypadku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej uzależnione jest głównie od wieku pacjentów. Ponad 50% dzieci zdrowieje w przeciągu 4-8 tygodni od momentu rozpoczęcia choroby. Zgony z powodu ITP u dzieci notuje się w ok. 2% przypadków.

Odsetek spontanicznych remisji w populacji dorosłych chorych na ITP waha się od 5% do 11% [2, 5, 3]. W prospektywnej obserwacji trwającej 60 miesięcy, w której brało udział 245 nowo zdiagnozowanych chorych (wśród nich 45 bez leczenia), remisja wystąpiła u 5 osób. W innych badaniach obserwowano 5,5% remisji (spośród 51% nieleczonych chorych obserwowanych przez około 43 miesiące) oraz 9% remisji (spośród 208 dorosłych z ITP podczas długotrwałej obserwacji).

W retrospektywnej analizie 17 badań (Cohen 2010) obejmującej 1817 chorych, ryzyko zgonu z powodu ciężkiego krwawienia wyniosło 49/1258-3023 pacjento-lat. Ryzyko to było zależne od wieku i wahało się od 0,4% dla chorych w wieku < 40 lat, 1,2% w wieku 40-60 lat, do 13% w wieku > 60 lat. Śmiertelność 5-letnią określono na 2% dla młodszych chorych, a 48% dla starszych. Rokowanie dla postaci opornych ITP nie jest dobre – przewidywany czas życia 30-letniej kobiety ulega skróceniu o 20,4 lat. Pacjenci, u których po 2 latach od rozpoznania liczba płytek krwi wynosi < 30 x 10<sup>9</sup>/l, są szczególnie narażeni na ciężkie powikłania krwotoczne, zwiększające śmiertelność 4,2-krotnie (95% CI: 1,7; 10)

Rokowanie u pacjentów z ITP, u których przeprowadzono zabieg splenektomii jest trudne do określenia. Nie da się przewidzieć efektów splenektomii. Zestawienie zbiorcze wyników 47 badań obejmujących 2599 dorosłych chorych na ITP poddanych splenektomii wykazało 66% remisji, przy czym średni czas obserwacji wynosił 29 miesięcy. Do najczęstszych powikłań należą zakażenia i pooperacyjna zakrzepica żylna. Po splenektomii około 30% chorych wymaga dalszego leczenia ze względu na utrzymującą się lub nawracającą małopłytkowość.<sup>6</sup>

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Nplate (Romiplostym), 250 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN 5909990766994  Nplate (Romiplostym), 500 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN 5909990767021
Substancja czynna	Romiplostym
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania	Mechanizm działania romiplostymu jest podobny do mechanizmu działania występującej naturalnie w ludzkim organizmie trombopoetyny, która łącząc się ze swoim receptorem inicjuje w szp ku kostnym proces trombopojezy

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

<sup>6</sup> Raport Instytut Arcana



## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27.05.2005 (UE)
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	27.05.2005 (UE)
Wnioskowane wskazanie	<p>1. Dorośli pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p> <p>2. Leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.</p>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dawka początkowa romiplostymu wynosi 1 µg/kg masy ciała tygodniowo. W momencie rozpoczęcia terapii aktualna masa ciała służy do dokładnego określenia odpowiedniej dawki romiplostymu. Następnie ustala się tygodniowe dawki romiplostymu w przyrostach 1 µg/kg aż do momentu, gdy liczba płytek krwi osiągnie wartość większą niż <math>50 \times 10^9/l</math>. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>, utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki).</p> <p>Nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki leku, która wynosi 10 µg/kg masy ciała. Następnie dostosowywanie dawki leku należy przeprowadzać raz w miesiącu.</p> <p>Dostosowanie odpowiednich dawek odbywa się w następujący sposób:</p> <p>jeżeli liczba płytek krwi wynosi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> zwiększa się cotygodniową dawkę o 1 µg/kg;</p> <p>jeżeli przez 2 kolejne tygodnie liczba płytek krwi wynosi <math>&gt; 150 \times 10^9/l</math> należy zmniejszyć cotygodniową dawkę romiplostymu o 1 µg/kg;</p> <p>jeżeli liczba płytek wzrośnie do wartości <math>&gt; 250 \times 10^9/l</math> należy przerwać podawanie romiplostymu i co tydzień oceniać liczbę płytek. Należy wznowić podawanie leku, jeżeli liczba płytek krwi spadnie do wartości <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math>, dawka po wznowieniu podawania romiplostymu powinna być zredukowana o 1 µg/kg na tydzień (względem ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki leku).</p> <p>W przypadkach, w których po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia dochodzi do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości <math>50 \times 10^9/l</math>, o ile jest to uzasadnione klinicznie, u tych pacjentów należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych (zmniejszenie dawki przy <math>&gt; 200 \times 10^9/l</math>, przerwanie leczenia przy <math>&gt; 400 \times 10^9/l</math>).</p> <p>Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 µg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Romiplostym może być stosowany wraz z innymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej takimi, jak: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylnie immunoglobuliny (IVIG) oraz immunoglobuliny anty-D.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub białka produkowane przez <i>E. coli</i>
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK Ze względu na niską liczbę pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową choroba ta jest uważana za rzadko występującą. Dlatego też 27 maja 2005 roku w preparat Nplate 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

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

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 pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji leczniczej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04).
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poprawa jakości życia.</li> <li>2. Zwiększenie płytek krwi celem zapobiegnięcia krwawieniom.</li> <li>3. Utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.</li> <li>4. Redukcja lub wycofanie leczenia uzupełniającego.</li> </ol>
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek: <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>2. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP).</li> <li>3. Pacjenci, z wykonaną splenektomią u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidami, immunoglobulinami); lub pacjenci, u których nie wykonano splenektomii z powodu przeciwwskazań, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidami, immunoglobulinami).</li> <li>4. Kwalifikacja na podstawie wyników badań diagnostycznych (pełnej morfologii krwi z rozmazem). U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności wątroby należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy.</li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak oczekiwanej reakcji na leczenie, pomimo stosowania leku w maksymalnej dawce (<math>10 \mu\text{g/kg mc}</math>) przez okres 4 tygodni.</li> <li>2. Zaburzenia funkcji wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik <math>\geq 7</math> w skali Child-Pough), chyba, że przewidywane korzyści przekraczają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej.</li> <li>3. Ciąża, chyba, że zastosowanie leku jest bezwzględnie konieczne.</li> </ol>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Początkowa dawka romiplostymu wynosi <math>1 \mu\text{g/kg mc}</math>, z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia.</li> <li>2. Do obliczenia dawki należy wziąć masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy dostosować przez zwiększanie jej o <math>1 \mu\text{g/kg mc}</math>, do czasu kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math>.</li> <li>3. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math> utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następne oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzić raz w miesiącu.</li> <li>4. Nie wolno przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej <math>10 \mu\text{g/kg mc}</math>. Podawanej raz w tygodniu.</li> <li>5. Dostosowywanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli liczba płytek krwi jest niższa niż <math>50 \times 10^9/\text{l}</math>, należy zwiększyć cotygodniową dawkę o <math>1 \mu\text{g/kg mc}</math>.</li> <li>• Jeśli liczba płytek krwi jest wyższa niż <math>150 \times 10^9/\text{l}</math>, w ciągu dwóch kolejnych tygodni należy zmniejszyć cotygodniową dawkę o <math>1 \mu\text{g/kg mc}</math>.</li> <li>• Jeśli liczba płytek krwi jest wyższa niż <math>250 \times 10^9/\text{l}</math>, należy nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu i po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości niższej niż <math>150 \times 10^9/\text{l}</math>, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce niższej o <math>1 \mu\text{g/kg mc}</math>.</li> </ul> </li> </ol> <p>Sposób podawania leku.</p> <p>Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.</p> <p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.</p> <p>Podanie leku może odbywać się, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, w ramach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym</li> <li>lub</li> <li>• hospitalizacji w trybie jednodniowym</li> </ul>



Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

	lub <ul style="list-style-type: none"><li>• hospitalizacji.</li></ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Oznaczanie liczby płytek krwi: <ul style="list-style-type: none"><li>• co tydzień, aż do stanu uzyskania stałego wyniku <math>50 \times 10^9/l</math> przez co najmniej 4 tygodnie bez dostosowywania dawki</li><li>• po uzyskaniu powyższej odpowiedzi oznaczanie płytek krwi raz na miesiąc</li></ul>

### 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 pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)**

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 ciężkiej postaci 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.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)” 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
	Dotychczasowe metody leczenia ITP. obejmujące glikokortykosterydy, azatioprynę, cyklosporynę, Mabtherę, immunoglobuliny, winkrystynę, winblastynę, cyklofosfamid, a więc leki charakteryzujące się całkowicie innymi mechanizmami działania nie zawsze są skuteczne (liczba płytek >100G/1 po leczeniu glikokortykosterydami stwierdzana jest u ok. 52% pacjentów). Ponadto ich stosowanie może być	Immunoglobuliny, leki immunosupresyjne, w przypadku braku przeciwwskazań do zabiegu - splenektomia.	Glikokortykosterydy	Skuteczność dotychczas stosowanych metod leczenia jest różna u różnych chorych. Doraźnie (np. w przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub krwawienia) często najskuteczniejszą metodą leczenia jest podawanie immunoglobulin. W leczeniu chorych na	Nie ma rekomendowanej technologii leczenia przewlekłej ITP. Z reguły leczenie rozpoczyna się od podawania glikokortykosterydów, a w razie ich nieskuteczności stosuje się wcześniej wymienione

	obarczone licznymi, ciężkimi powikłaniami (m.in. cukrzyca posterydowa, osteoporoza, zwiększona częstość zakażeń, zaburzenia czynności nerek), a odpowiedź na leczenie może być niedostateczna i/lub przemijająca. Także splenektomia nie gwarantuje wszystkim pacjentom poprawy, zwłaszcza trwałej, tj. zapewnienia choremu „bezpiecznej” liczby płytek (CR po 5 latach od zabiegu, z liczbą płytek >150 G/l, obserwowana jest u ok. 64% chorych). Ponadto u części pacjentów z nawrotem ITP po splenektomii wyniki standardowego leczenia nie są satysfakcjonujące. Oszacowanie liczby chorych leczonych poszczególnymi lekami/splenektomią nie jest możliwe (brak odpowiednich danych)			ITP nie może być obecnie stosowane przeciwciała monoklonalne anti- CD20 (Mabthera), przynajmniej w ramach chemioterapii niestandardowej.	preparaty (p. la) lub rozważa się możliwość splenektomii. Należy podkreślić, że w razie braku odpowiedzi na w/w leki, odpowiednie przygotowanie chorego do splenektomii staje się bardzo trudne lub niemożliwe.
--	--	--	--	--	---

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
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach 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 granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. <b>Małopłytkowości oporne na leczenie</b> ; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kości, 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	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postaci farmaceutyczne	277,61	316,97	316,97		ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postaci farmaceutyczne	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
	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 postaci 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 postaci 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 kilujace - 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); <b>Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami</b> ; 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: <b>Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie;</b> Zespół mielodysplastyczny (MDS)	ryczałt
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 <b>idiopatyczna płamica małopłytkowa u dorosłych</b> – 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: <b>przewlekła oporna plamica małopłytkowa</b> (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 <b>samoistna plamica małopłytkowa</b> (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
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b>										
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 wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
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 <b>samoistną plamicę małopłytkową</b>	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 romiplostymu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano eltrombomag, placebo oraz terapię standardową.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 10.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
eltrombomag	Jedyny komparator zarejestrowany we wskazaniu, ze skutecznością wykazaną w badaniach RCT o podobnym mechanizmie działania i stosowany w tej samej linii leczenia	Wybór zasadny
terapia standardowa	Powszechnie stosowana praktyka w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu	Jedynie agoniści receptora trombopoetyny oraz azatropina mają we wskazaniach rejestracyjnych leczenie ITP., pozostałe leki stosowane są w tym wskazaniu off-label.
placebo	Ze względu na brak opublikowanych badań porównujących bezpośrednio eltrombomag 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 [REDACTED]

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

Przeprowadzone wyszukiwanie nie wykazało różnic w znalezionych przeglądach systematycznych



Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w przewlekłej ITP odpornej na leczenie

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[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]

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		


3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<u>Romiplostym</u>				

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

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



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

Punkt końcowy	Badania dla romiplostymu		
	Badania RCT		
Długotrwała odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź na leczenie ogółem			
Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego			
Zaprzestanie leczenia wspomagającego			
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie			
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego			





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
EQ-5D (ocena skuteczności klinicznej)	Kwestionariusz opisuje stan zdrowia w oparciu o pięć kategorii: sprawność fizyczną, troskę o siebie, codzienną aktywność (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. EQ-5D składa się z dwóch części, z których pierwsza jest kwestionariuszem oceny stanu zdrowia w ramach wymienionych kategorii (tzw. EQ Index), a druga zawiera skalę VAS, na której badany oznacza globalną ocenę swojego zdrowia (tzw. EQ-VAS)	
wewnętrzna skala oceny klinicznej badacza (ang. clinical investigator scale; CIS) (ocena nasilenia działań niepożądanych)	1- oznacza łagodne nasilenie (jeżeli pacjent był świadom objawów i akceptował je) 2-umiarkowane (jeżeli dyskomfort powodował zakłócenie codziennych aktywności) 3-poważne (jeśli była to niesprawność uniemożliwiająca pracę lub wykonywanie codziennych aktywności) 4-zagrażające życiu (jeśli w trakcie wystąpienia krwawienia życie pacjenta było zagrożone) 5-śmiertelne	
National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) (ocena nasilenia działań niepożądanych)	1 - łagodne nasilenie 2 – umiarkowane 3 – poważne 4 – zagrażające życiu lub powodując i stopień kalectwo 5 – zgon spowodowany AE	
kwestionariusz SF-36v2 (ocena jakości życia)		
kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Chronicznych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue– FACIT – Fatigue) (ocena jakości życia – wpływ zmęczenia)		
Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Terapii Nowotworów – Trombocytopenia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy- Thrombocytopenia - FACT-Th6) (ocena jakości życia – wpływ krwawień)		
Kwestionariusz MEI-SF (ang. Motivation and Energy Inventory: Short Form) (ocena jakości życia – wpływ zmian energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej)		
ITP-PAQ (ocena jakości życia)	Kwestionariusz składa się z 44 obszarów tematycznych charakterystycznych dla małopłytkowości immunologicznej, ocenianych w obrębie 10 domen w skali od 0 do 10, gdzie wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia	

### 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 nRCT użyta została checklista oceny badań nierandomizowanych wg ADA (American Dietetic Association).

#### Badania dla romiplostymu:

Wiarygodność badań randomizowanych została oceniona na 5, 3 lub 2 punkty w skali Jadad [REDACTED]. W badaniach [REDACTED] zastosowano metodę podwójnego zaślepienia (w badaniu [REDACTED] sposób zaślepienia nie został podany), natomiast w badaniu [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Wszystkie badania zostały opisane jako randomizowane, w przypadku badań [REDACTED] [REDACTED] podano opis randomizacji i był on prawidłowy, natomiast w przypadku badania [REDACTED] [REDACTED].

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona wg checklisty oceny badań nierandomizowanych wg ADA i zdobyła 13 pkt. w przypadku [REDACTED] [REDACTED].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostały uwzględnione badania bez zaślepienia [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Wnioskodawca wskazał podstawowe ograniczenia badań nRCT: brak grupy kontrolnej ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]).

#### Badania dla eltrombopagu:

Wiarygodność randomizowanego badania [REDACTED] [REDACTED]. W badaniu tym randomizacja została opisana prawidłowo i zastosowano metodę [REDACTED] [REDACTED].

Włączone badania nie dotyczyły polskiej populacji.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie romiplostymu z eltrombopagiem.

Odnaleziono badania porównujące romiplostym z placebo oraz badanie porównujące eltrombopag z placebo. Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników, porównujących romiplostym z placebo i eltrombopag z placebo oraz pośrednią analizę porównawczą romiplostymu z eltrombopagiem.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Porównano romiplostym z eltrombopagiem dokonując analizy porównawczej przez wspólną grupę referencyjną, jaką jest placebo, na podstawie badań [REDACTED] oraz badania [REDACTED]. Odnalezione badania cechują się heterogenicznością pod względem populacji, interwencji, czasu trwania leczenia, definicji punktów końcowych oraz metodyki badań. Należy mieć na uwadze, że badania dotyczące romiplostymu to badania prospektywne, natomiast badanie [REDACTED] to analiza [REDACTED]. Z tego względu wyniki porównania romiplostymu z eltrombopagiem należy traktować z ostrożnością.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Wyniki analizy skuteczności

##### A) ROMIPILOSTYM VS PLACEBO

#### Skuteczność kliniczna w 24–tygodniowym okresie obserwacji

Tabela 15. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo

Punkt końcowy	Definicja odpowiedzi	Badanie	n/N (%)		RB/RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
			romiplostym	placebo			RB/RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Długotrwała odpowiedź na leczenie	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ ), ocenianej co tydzień, w ciągu co najmniej 6 tygodni podczas 8 ostatnich tygodni leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie.	NCT 00102 323	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>+</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>
		NCT 00102 336	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>+</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Odpowiedź na leczenie ogółem	Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano jako: liczba płytek krwi wynosząca $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ , która wystąpiła co najmniej w ciągu 4 tygodni leczenia z wykluczeniem pacjentów z długotrwałą odpowiedzią na leczenie ocenianą pomiędzy 2 a 25 tygodniem leczenia	NCT 01023 23	■	■	■	■	■	■
		NCT 00102 336	■	■	■	■	■	■
Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zredukowali terapię o > 25% co najmniej jednym z leków przyjmowanych w ramach leczenia wspomagającego.	NCT 00102 323	■	■	■	■	■	■
		NCT 00102 336	■	■			■	■
Zaprzestanie leczenia wspomagającego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli terapię wspomagającą w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia	NCT 00102 323	■	■	■		■	
		NCT 00102 336	■	■			■	
Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego	Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania leczenia doraźnego. Leczenie ratujące definiowano poprzez konieczność zwiększenia dozwolonych w protokole dawek leków (leczenie wspomagające) oraz konieczność zastosowania jakiegokolwiek nowego leku w celu zwiększenia poziomu płytek krwi	NCT 00102 323	■	■	■	■	■	■
		NCT 00102 336	■	■	■	■	■	■

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w tyg.(SD)	MD* (95% CI)	Metaanaliza	
						Sredni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w tyg.(SD)	MD* (95% CI)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	NCT 00102323	ROM	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■		
	NCT 00102336	ROM	■	■	■	■	■
		PL	■	■	■		

## B) ELTROMBOMAG VS PLACEBO

Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo na podstawie badania RAISE

Tabela 16. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo

Punkt końcowy	Definicja odpowiedzi	Populacja	n/N (%)		RB/RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
			romiplostym	placebo			Rb/RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Długotrwała odpowiedź na leczenie	Definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (liczba płytek krwi wynosząca od 50 000/μL do 400 000/μL) oceniana co 4 tygodnie, w ciągu co najmniej 6 z 8 ostatnich tygodni leczenia, z wykluczeniem pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jednak w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie	Po splenektomii	■	■	■	■	■	■
		Bez splenektomii	■	■	■	■		
Odpowiedź na leczenie ogółem	Wystąpienie długotrwałej lub przejściowej odpowiedzi na leczenie. Przejściową odpowiedź na leczenie definiowano, jako wystąpienie	Po splenektomii	■	■	■	■	■	■

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

	odpowiedzi na leczenie co najmniej w ciągu 4 kolejnych tygodni leczenia z uwzględnieniem pacjentów którzy w trakcie badania przyjęli terapię ratującą życie jednak nie w trakcie oceny przejściowej odpowiedzi na leczenie	<b>Bez splenektomii</b>	■	■	■	■		
<b>Odpowiedź na leczenie przynajmniej w 75% pomiarów</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w przypadku $\geq 75\%$ pomiarów	<b>Po i bez splenektomii</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Redukcja /zaprzestanie leczenia wspomagającego</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zredukowali lub zaprzestali stosowania co najmniej jednego z leków przyjmowanych w ramach leczenia wspomagającego	<b>Po i bez splenektomii</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Zaprzestanie leczenia wspomagającego</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy na stałe zakończyli terapię wszystkimi lekami przyjmowanymi w ramach leczenia wspomagającego	<b>Po i bez splenektomii</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Zastosowanie doraźnego leczenia ratunkowego</b>	Liczba oraz odsetek pacjentów, którzy wymagali zastosowania doraźnego leczenia ratunkowego. Leczenie ratujące było definiowane, jako konieczność zastosowania nowej terapii przeciw przewlekłej małopłytkowości, zwiększenie dawki dotychczasowego leczenia, transfuzja płytek krwi lub wykonanie splenektomii	<b>Po splenektomii</b>	■	■	■	■		
		<b>Bez splenektomii</b>	■	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Interwencja	N	Sredni czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w tyg.(SD)	MD* (95% CI)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	ELT	■	■	■
	PL	■	■	

### Ocena jakości życia

■, za pomocą kwestionariusza ■ oceniano jakość życia zależną od stanu zdrowia. Ocenę wykonywano na początku badania ■ lub w momencie rezygnacji pacjenta z badania. ■ została uzupełniona pomiarem za pomocą kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Chronicznych (FACIT - Fatigue), natomiast wpływ krwawień na jakość życia oceniano za pomocą sześćcioelementowego podzbioru skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Nowotworów – Trombocytopenia (FACT-Th6). Zmiany energii fizycznej, psychicznej oraz motywacji społecznej zostały ocenione za pomocą kwestionariusza MEI-SF. Istotne statystycznie różnice na ■

### C) ROMIPLOSTYM VS ELTROMBOMAG (pośrednia analiza porównawcza)

Analiza pośrednia została przeprowadzona w oparciu o badania ■. Przeprowadzono odrębną analizę dla trzech subpopulacji: ■. Analiza została przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe: ■

■. Nie uwzględniono następujących punktów końcowych: ■

Należy również zwrócić uwagę na różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badań ■. Do badania ■ włączono znaczną liczbę pacjentów, ■. Do badania włączono pacjentów, u których ■





Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Krwawienia ≥ 2 stopnia*	NCT 00102323	■	■	■	■	■	■	■	■
	NCT 00102336	■	■	■	■	■	■	■	■
Rezygnacje z badania	NCT 00102323	■	■	■	■	■	■	■	■
	NCT 00102336	■	■	■	■	■	■	■	■
Działania niepożądane o poważnym nasileniu	NCT 00102323	■	■	■	■	■	■	■	■
	NCT 00102336	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Wg. wewnętrznej skali oceny klinicznej badacza (*clinical investigator scale; CIS*)

\*\* Wynik na granicy istotności statystycznej

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania [REDACTED]

	ROM			SC			OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Zgony	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Krwawienia ≥ 2 stopnia*	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rezygnacje z badania ogółem	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Poważne działania niepożądane	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Transfuzja krwi	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nowotwór hematologiczny lub MDS	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Wg. skali CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

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

Porównano również bezpieczeństwo romiplostymu z eltrombopagiem na podstawie badań [REDACTED]

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

### 3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Na podstawie ostatniego Okresowego Raportu Bezpieczeństwa można stwierdzić, że w analizowanym okresie sprawozdawczym (od 01.02.2011 r. do 31.07.2011 r.) nie zidentyfikowano szczególnych dodatkowych zagrożeń wynikających z leczenia preparatem Nplate®, a pozytywny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny.

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa. Została przeprowadzona w oparciu o badania

- RCT dla fazy extension:
  - ██████████ - próba kliniczna bez zaślepienia i grupy kontrolnej
  - ██████████ - próba kliniczna bez zaślepienia i grupy kontrolnej
- badania I-II fazy:
  - ██████████ - prospektywne badanie kliniczne I-II fazy
  - ██████████ - wieloośrodkowe badanie I-II fazy przeprowadzone bez zaślepienia
- badanie postmarketingowe:
  - ██████████ - retrospektywne badanie obserwacyjne.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla romiplostymu w oparciu o badania ██████████ ██████████ wystąpienia działań niepożądanych innych niż opisanych w Okresowym Raporcie Bezpieczeństwa. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

W niepublikowanym prospektywnym badaniu klinicznym (██████████) analizowano przede wszystkim bezpieczeństwo ██████████ Wykazano, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był relatywnie niski. W ocenianym badaniu najczęściej występującymi AE o nasileniu łagodnym i umiarkowanym były: zaburzenia żołądkowo – jelitowe, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej.

Odnotowane w praktyce klinicznej działania niepożądane z obserwacyjnego badania ██████████ stanowią uzupełnienie danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Na podstawie danych przedstawionych w powyższej próbie klinicznej, można stwierdzić, iż r ██████████ podawany raz w tygodniu, jako wstrzyknięcie podskórne w dawce początkowej 1 µg/kg m.c. jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną przez pacjentów z ITP. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: ██████████

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

- W pośredniej analizie porównawczej romiplostym vs eltrombomag

Pośrednia analiza porównawcza romiplostymu i eltrombopagu została przeprowadzona na podstawie badań oraz badania . Należy zwrócić uwagę, iż analiza porównawcza z użyciem badania stanowi mniej pewne źródło informacji, ponieważ istnieje ryzyko, że grupy pacjentów nie są reprezentatywne. Odnaleziono porównujące z . Są to badania uzyskały dość wysokie wyniki w skali Jadad – . Nie zostały one jednak włączone do przeglądu systematycznego, ponieważ spełniały kryterium wyłączenia – okres obserwacji był krótszy niż 24 tygodnie. Gdyby włączyć je do pośredniej analizy porównawczej , wyniki, które zostałyby uzyskane na podstawie większej ilości badań RCT, mogłyby być bardziej wiarygodne. Ponadto, należy zauważyć, że wyniki skuteczności działania w porównaniu z cechują się wartościami korzyści względnej niż w

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Rodzaj doniesienia	Kraj warunki	porównania	Technika analityczna/horyzont czasowy	Wyniki/wnioski
Arocho 2011	abstrakt	Meksyk/MXP\$/płatnika publicznego	romiplostym (ROM) + leczenie standardowe  PL + leczenie standardowe	CEA/rok	<p><b>Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. overall response):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po splenektomii: ROM: 79%, PL: 0%,</li> <li>bez splenektomii: ROM: 88%, PL: 14%</li> </ul> <p><b>Średnie koszty na pacjenta wynoszą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po splenektomii: ROM: 574 580 MXP\$, PL: 301 218 MXP\$,</li> <li>bez splenektomii: ROM: 402 083 MXP\$, PL: 180 692 MXP\$</li> </ul> <p><b>Średnie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po splenektomii: ROM: 727 317 MXP\$, PL: nieskończony</li> <li>bez splenektomii: ROM: 456 912 MXP\$, PL: 1 290 655 MXP\$</li> </ul> <p>Koszt za odpowiedź był niższy dla romiplostymu w porównaniu z placebo.</p>

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Badanie	Rodzaj doniesienia	Kraj warunki	porównania	Technika analityczna/horyzont czasowy	Wyniki/wnioski
					Ze względu na ograniczoną liczbę skutecznych terapii w ITP, romiplostym jest ważną i opłacalną opcją terapeutyczną zarówno dla populacji pacjentów po splenektomii jak i pacjentów bez splenektomii.
Arocho 2011a	abstrakt	Meksyk/MXP\$/ płatnika publicznego	romiplostym (ROM), leczenie standardowe (ang. <i>standard of care, SOC</i> )	analiza kosztów/rok	ROM przyniósł 55% redukcję wszystkich BRE (95% CI: 41% do 65%) i 88% (95% CI 80% do 93%) zmniejszenie BRE wymagających leczenia immunoglobulinami. <b>Szacowane roczne koszty zarządzania BRE na pacjenta wynoszą:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪bez splenektomii: ROM: 33 103 MXP\$ SOC: 162 720 MXP\$</li> <li>▪po splenektomii: ROM: 31 328 MXP\$, SOC: 283 246 MXP\$</li> </ul> ROM jest terapeutyczną alternatywą dla dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP, który zmniejsza częstość występowania BRE w porównaniu z SOC, i obniża koszty zarządzania BRE.
Chiche 2011	abstrakt	Francja/€/ płatnika publicznego	romiplostym (ROM),raz w tygodniu rytuksymab (RYT),4 razy w tygodniu	CCA/ 6 miesięcy	<b>Odpowiedź na leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 83%,</li> <li>- RYT: 62,5%.</li> </ul> <b>Średni koszt na pacjenta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 17 486 €,</li> <li>- RYT: 17 086 €.</li> </ul> <b>Średnie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 27 337 €,</li> <li>- RYT: 25 178 €.</li> </ul> W horyzoncie czasowym powyżej 6-miesięcy romiplostym okazuje się być terapią tańszą w porównaniu do rytuksymabu u dorosłych pacjentów z ITP.
Vorobyev 2011	abstrakt	Rosja/\$/ płatnika publicznego	eltrombopag (ELT), romiplostym (ROM)	CEA, CUA/ 2, 10 i 20 lat	<b>Koszt/QALY:</b> Horyzont 2-letni ELT: 39 000 \$ ROM : 45 530 \$. Horyzont 10-letni ELT: 35 108 \$ ROM : 40 218 \$. Horyzont 20-letni ELT: 32 527 \$ ROM : 37 204 \$. Eltrombopag jest terapią opłacalną w porównaniu do romiplostymu w pierwszym rzucie leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów, dla których zabieg splenektomii jest przeciwwskazany.
Pettigrew 2011	abstrakt	Kanada/\$/ system ochrony zdrowia (prowincja Ontario)	romiplostym (Nplate <sup>®</sup> ), IVIg (immunoglobuliny dożylnie)	analiza kosztów/rok	<b>Roczny koszt na pacjenta :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM (Nplate<sup>®</sup> na podstawie średniej dawki tygodniowej 3mcg/kg): 50 950 \$,</li> <li>- IVIg (w przeliczeniu na przeciętną dawkę sugerowaną przez ekspertów klinicznych, 1g/kg co 4 tygodnie, czas podawania 3,5 godziny): 107 041 \$.</li> </ul> W porównaniu do immunoglobulin leczenie lekiem Nplate <sup>®</sup> jest terapią tańszą (niższe koszty przygotowania,

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Badanie	Rodzaj doniesienia	Kraj warunki	porównania	Technika analityczna/horyzont czasowy	Wyniki/wnioski
					zarządzania i koszty pośrednie).
<i>Brosa 2010</i>	abstrakt	Hiszpania/€/płatnika krajowego	Romiplostym (ROM)+ leczenie standardowe PL+ leczenie standardowe	CEA/24 tygodnie	<p><b>Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. overall response):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 83% (79% po splenektomii, 88% bez splenektomii)</li> <li>- PL: 7% (0% po splenektomii, 14% bez splenektomii)</li> </ul> <p><b>Średnie koszty na pacjenta wynoszą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 15 781 € (15 436 € po splenektomii, 16 125 € bez splenektomii)</li> <li>- PL: 8 111 € (10 263 € po splenektomii, 5 958 € bez splenektomii)</li> </ul> <p><b>Średnie koszty za odpowiedź na leczenie wynoszą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ROM: 19 013 € (19 539 € po splenektomii, 18 324 € bez splenektomii)</li> <li>- PL: 115 871 € (nieskończony po splenektomii, 42 557 € bez splenektomii)</li> </ul> <p>Romiplostym reprezentuje efektywne zużycie zasobów opieki zdrowotnej w ITP zarówno u pacjentów po splenektomii jak i bez splenektomii, co prowadzi do poprawy w leczeniu choroby z ograniczoną liczbą istniejących skutecznych terapii.</p>
<i>Hanley 2010</i>	abstrakt	Irlandia/€/system ochrony zdrowia	eltrombopag (ELT), romiplostym (ROM), lub rytuksymab (RYT)	CEA/2 lata	<p>Eltrombopag jest strategią dominującą w porównaniu z romiplostymem (oszczędność kosztów 13 000 € i 18 000 € przy zyskanych 0,1 i 0,03 QALY odpowiednio, dla pacjentów, którzy są oporni na splenektomię oraz u których splenektomia jest przeciwwskazana. Eltrombopag jest strategią nieopłacalną w porównaniu do rytuksymabu w obu grupach pacjentów (rytuksymab jest znacznie tańszy, przy porównywalnej odpowiedzi na leczenie).</p>
<i>Mowatt 2009</i>		Wie ka Brytania/€/raport dla NICE	romiplostym (ROM), leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> , SOC)	CUA	<p><b>Inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczność (ICUR):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪po splenektomii: 14 655 £/QALY</li> <li>▪bez splenektomii: 14 840£/QALY.</li> </ul> <p>Romiplostym jest terapią skuteczną w krótkim okresie w leczeniu ITP, ale brak jest dowodów wskazujących na jego skuteczność w długim okresie oraz analiz efektywności kosztów romiplostymu w porównaniu z odpowiednimi komparatorami.</p>
<i>NICE 2011</i>		Wie ka Brytania/€/raport NICE	romiplostym (ROM), leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> , SOC)	CUA	<p><b>Inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczność (ICUR):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪po splenektomii: 15 595 £/QALY</li> <li>▪bez splenektomii: 14 633 £/QALY.</li> </ul>

## 4.2. Przedstawienie metody i modelu wnioskodawcy

## Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomii, i którzy wykazali niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) oraz pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

### Technika analityczna

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

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

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

### Porównywane interwencje

Leczenie standardowe (LS), w skład którego wchodzi m.in.: leczenie *Watchful Waiting* (monitorowanie stanu pacjenta bez leczenia aktywnego lub w razie potrzeby terapia *Watch&Rescue* obejmująca zastosowanie immunoglobulin IVIg, dożylnych glikokortykosteroidów) oraz terapia aktywna (rytuksymab, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosamid), danazol, alkaloidy *Vinca*), która jest powszechnie stosowaną praktyką w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zarówno u pacjentów po splenektomii, jak również u pacjentów, u których nie wykonano zabiegu splenektomii oraz eltrombopag

### Perspektywa

W celu obliczenia kosztów całkowitych stosowanych terapii w analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

### Horyzont czasowy

W analizie CUA przyjęto dożywni horyzont czasowy (obejmujący okres od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci pacjenta), który jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

### Koszty

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

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

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

## Model

W analizie wykorzystano model Markowa [REDACTED] [REDACTED]

Skonstruowany model reprezentuje naturalny przebieg choroby u pacjentów z ITP, u których liczba płytek krwi wynosi poniżej [REDACTED] opornych na inne sposoby leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny), wobec obserwacji prowadzonej aż do końca życia. Model użyteczności kosztów przeprowadza symulację osobno dla pacjentów bez przeprowadzonego zabiegu usunięcia śledziony, oraz dla pacjentów po splenektomii, ze względu na wyniki randomizowanych badań przeprowadzonych dla romiplostymu, które wykazują, że pacjenci bez splenektomii uzyskali większą poprawę w ocenianych punktach końcowych niż pacjenci po takim zabiegu.

Model obejmuje następujące kategorie stanów zdrowia, w których może znaleźć się chory:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]





### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy koszty-użyteczność jest złożoność standardowego schematu postępowania w leczeniu pacjentów z ITP o charakterze przewlekłym w polskiej praktyce klinicznej. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy terapii aktywnej w ramach ścieżki terapeutycznej oszacowano na podstawie opinii [REDACTED]. W pozostałych placówkach w Polsce schemat ścieżki terapeutycznej może się nieco różnić. Wiąże się to przede wszystkim z rzadkim występowaniem choroby oraz brakiem dostępu do aktywnego leczenia (większość zalecanych substancji ze ścieżki terapeutycznej nie jest refundowana w Polsce). Jednakże należy podkreślić, że w przypadku chorób rzadkich wykorzystanie opinii polskiego eksperta medycznego wydaje się być najlepszym źródłem informacji.
  - Wykorzystano dane o niskiej jakości odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii uwzględnionych w standardowej ścieżce terapeutycznej leczenia ITP, co wiąże się z brakiem innych, bardziej wiarygodnych źródeł danych. Większość uwzględnionych prac dotyczy pacjentów z immunologiczną plamicą małopłytkową nie opornych na leczenie (co może wpływać na wyższe prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowaną terapię). Populacja ta odbiega od włączonej do randomizowanych badań kontrolnych romiplostymu, co może prowadzić do zawyżenia efektu w grupie komparatora (podejście konserwatywne). Należy podkreślić, że ITP jest chorobą rzadką, zaś w analizie wykorzystano najlepsze możliwe dowody naukowe.
  - Brak danych o średniej liczbie podań immunoglobulin na jednego pacjenta w Polsce, co może wpływać na nieprecyzyjne oszacowanie kosztów leczenia epizodów krwawień.
- Z uwagi na brak informacji dotyczącej ceny hurtowej za mg eltrombopagu w przypadku ewentualnego finansowania leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem tego produktu leczniczego, koszt terapii eltrombopagiem obliczony został na podstawie ceny detalicznej [REDACTED]
- Ze względu na brak wiarygodnych polskich danych dotyczących jakości życia pacjentów z ITP, w modelu użyteczności kosztów wykorzystano współczynniki użyteczności związane z wystąpieniem poważnych epizodów krwawień, hospitalizacjami oraz rehabilitacją pacjentów po przebytym udarze, oszacowane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii metodą TTO. W analizie wrażliwości przebadano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności oszacowanych metodą EQ-5D (rekomendowana przez AOTM), zaczerpniętych bezpośrednio z badań klinicznych oceniających romiplostym i przedstawionych [REDACTED]. Dane te nie zostały uznane za wystarczające do zastosowania w analizie podstawowej ze względu na małą liczebność próby oraz trudności w dostosowaniu danych do modelowanych stanów zdrowia. Wartości te wykorzystano w analizie wrażliwości.
  - Za kolejne ograniczenie można uznać fakt nie uwzględnienia przez autorów modelu decyzyjnego „[REDACTED]” wpływu działań niepożądanych na efektywność leczenia (przy wystąpieniu których występuje obniżenie wartości użyteczności), co może wiązać się z niewielkim zawyżeniem wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Należy podkreślić, iż brak uwzględnienia kosztów i efektów działań niepożądanych, działa na korzyść leków z grupy leczenia standardowego, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów niepożądanych jest większe w porównaniu do terapii romiplostymem.

### Ograniczenia według analityka

- Wykryto istotne błędy w modelu dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny, błędy opisano w rozdziale „Ocena modelu wnioskodawcy”
- Wnioskodawca oszacował koszt romiplostymu na podstawie ceny dostarczonej przez producenta leku [REDACTED] zaczerpniętego z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP), zakładając refundację leku w ramach programu lekowego, co wobec kursu euro zwiększa niepewność co do ostatecznej ceny.
- Dane dotyczące kosztów poszczególnych leków aktualne są jedynie na dzień składania wniosku. Obecnie istnieją duże różnice w koszcie terapii z uwagi na zmianę zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2012/DGL z 10 lipca 2012 roku i dotyczą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Błędnie wyliczono koszt terapii [REDACTED] zamiast kosztu za mg [REDACTED] przyjęto koszt za gram substancji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- W związku z wejściem w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., poz. 66) ceny detaliczne oraz kwoty refundacji wszystkich preparatów zawierających substancję czynną – [REDACTED], uległy zmianie. W związku z powyższym wszystkie preparaty zawierające substancję czynną – [REDACTED] opisane w tabeli 21 na stronie 31 zał. 3 do AWA są nieaktualne.
- W analizie podmiotu odpowiedzialnego błędnie podano zawartość opakowania dla leku [REDACTED] [REDACTED], nie wpływa to jednak istotnie na wnioskowanie

## Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 21. Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Waga użyteczności [średnia] (SD)	Źródła danych
Poziom płytek krwi >50 000/ $\mu$ l brak krwawień	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom płytek krwi >50 000/ $\mu$ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ $\mu$ l brak krwawień	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ $\mu$ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	[REDACTED]	
Poziom płytek krwi <50 000/ $\mu$ l krwotok śródmózgowy	[REDACTED]	

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Poziom płytek krwi <50 000/ $\mu$ l krwawienie z przewodu pokarmowego	■	■
Poziom płytek krwi <50 000/ $\mu$ l inne krwawienia wymagające hospitalizacji	■	■

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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?	■	
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	

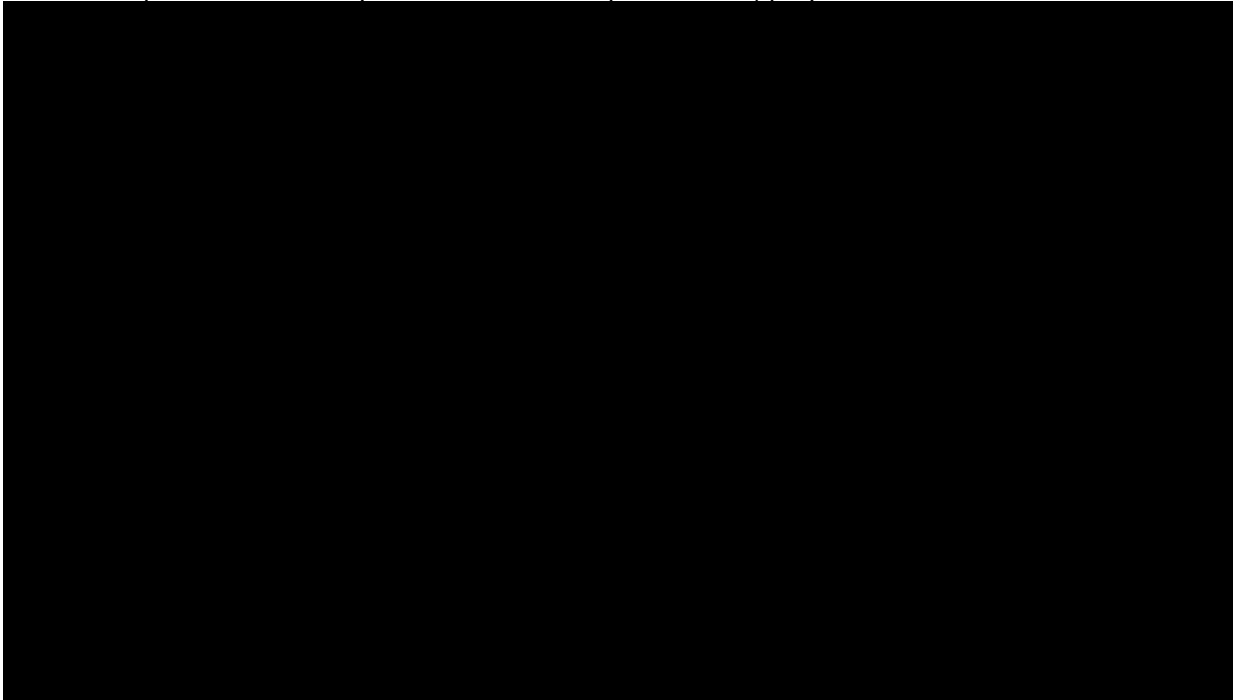
\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

1.Z uwagi na niżej wymienione błędy w modelu, powtórzenie obliczeń jest niemożliwe, wiąże się to również z powstaniem niezgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;

2.Brak przeliczenia waluty £ vs PLN w kalkulacjach modelu; przykład:



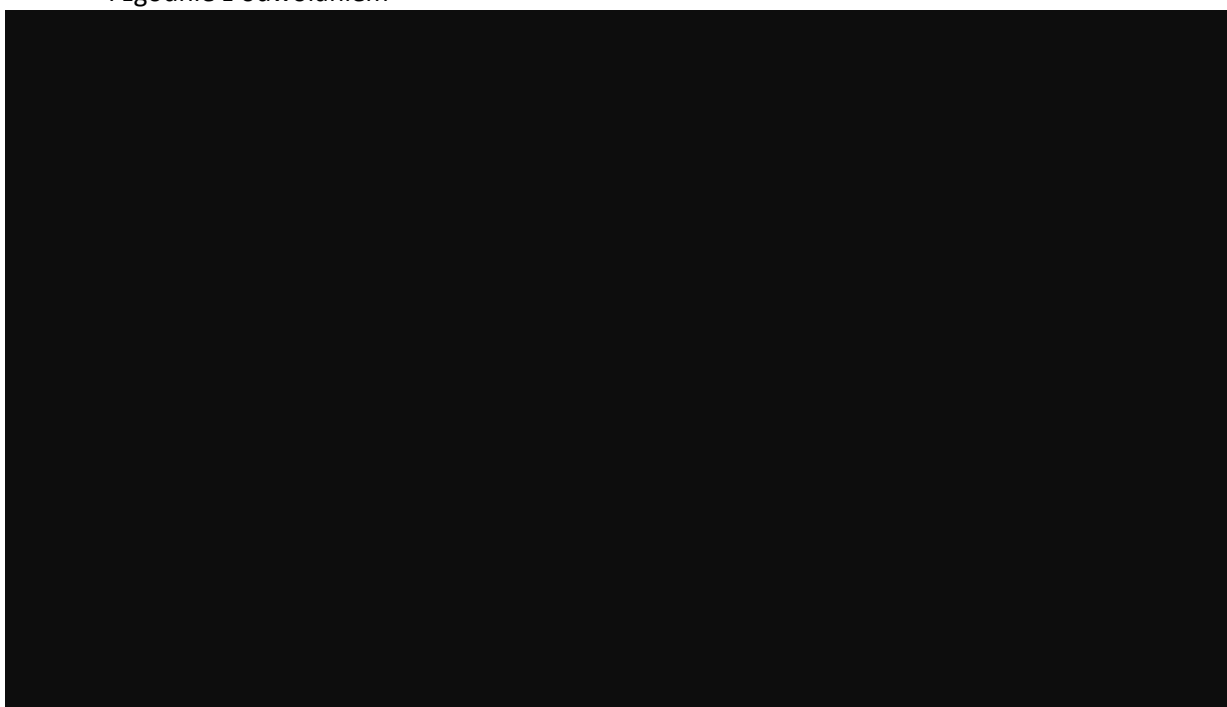
i zgodnie z odwołaniem



3.Błędne odwołania dotyczące poszczególnych leków w modelu; przykład:

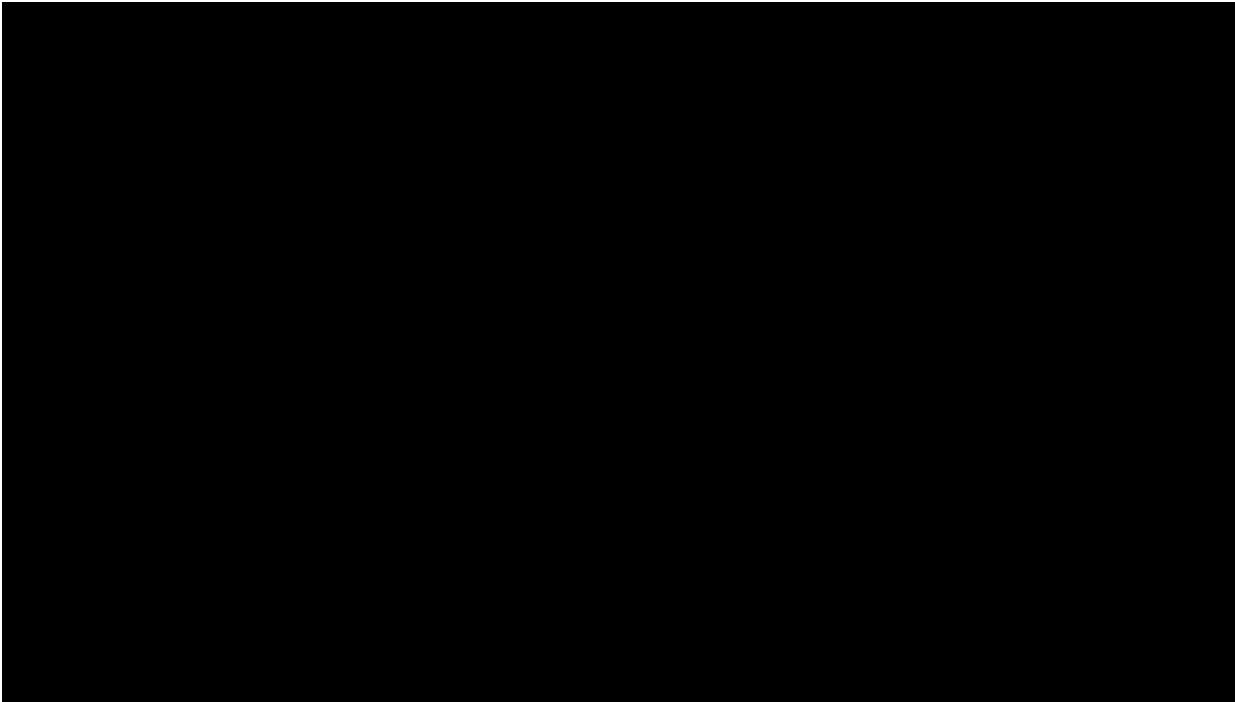


I zgodnie z odwołaniem

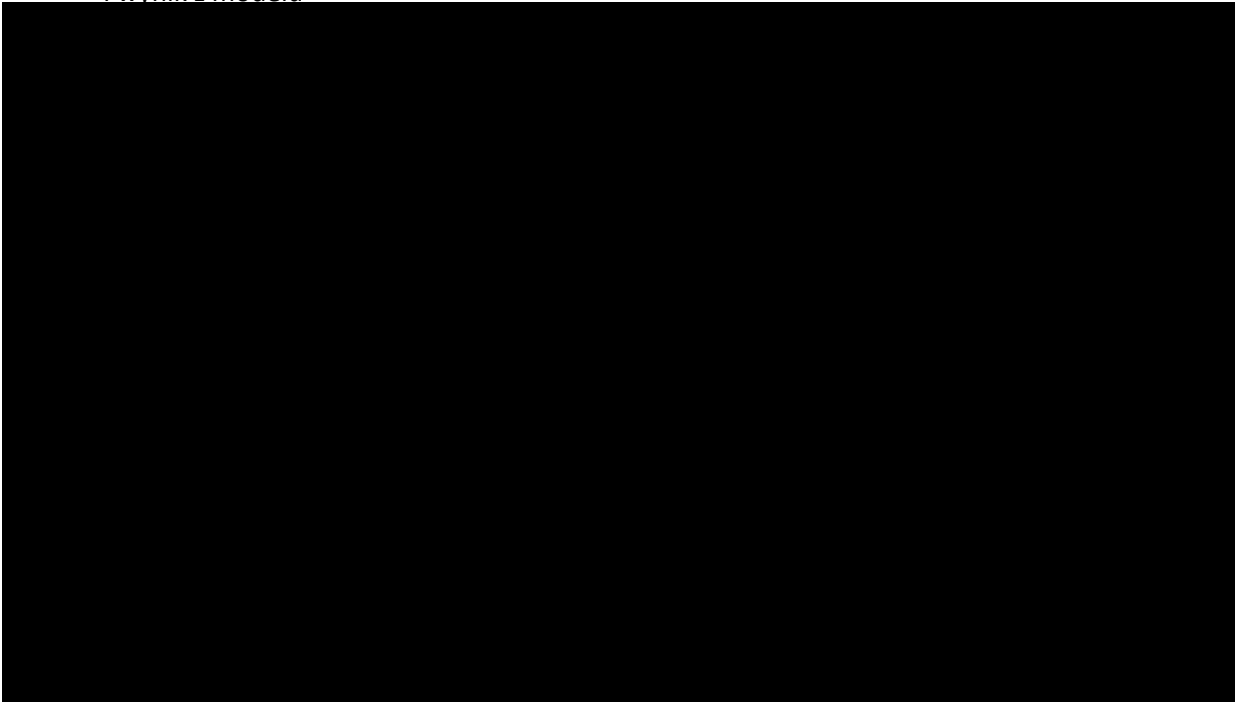


4. Niespójność dotycząca udziału poszczególnych terapii w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu pomiędzy tabelami zawartymi w analizie ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny a modelem (błąd ma powiązanie z przykładem opisanym w pkt. 2), przykład:

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)



I wynik z modelu

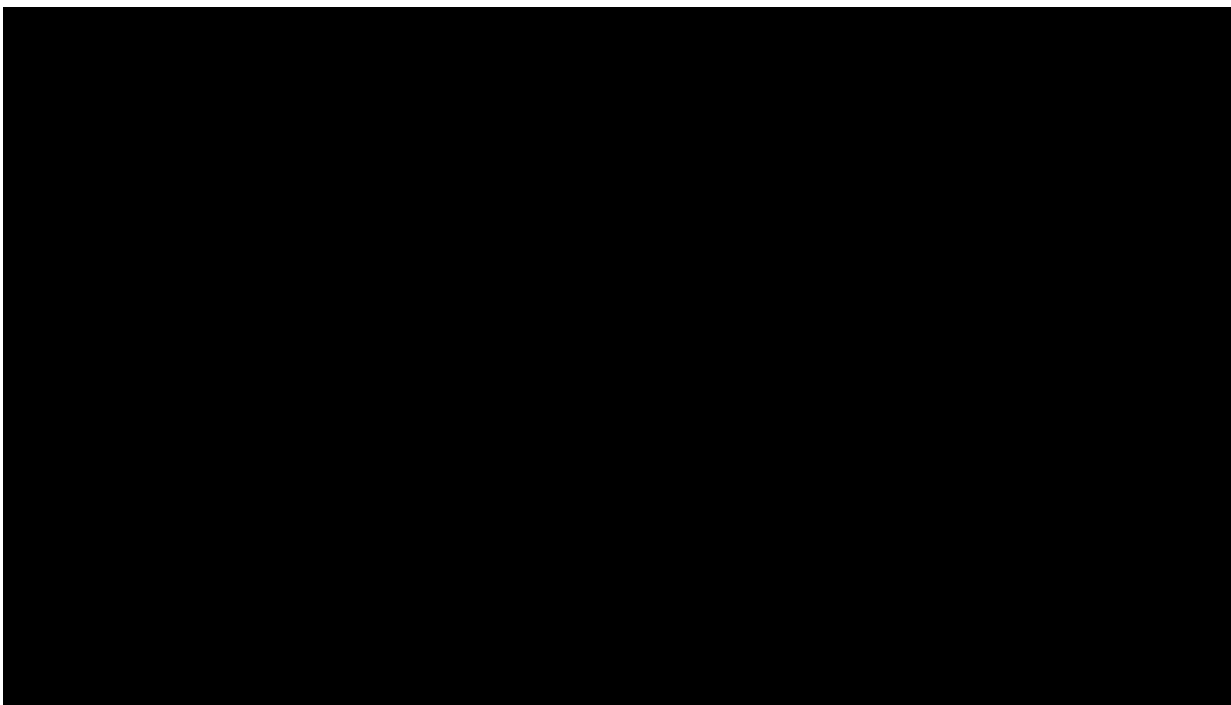


5. Błędne obliczenia dotyczące dawki leku

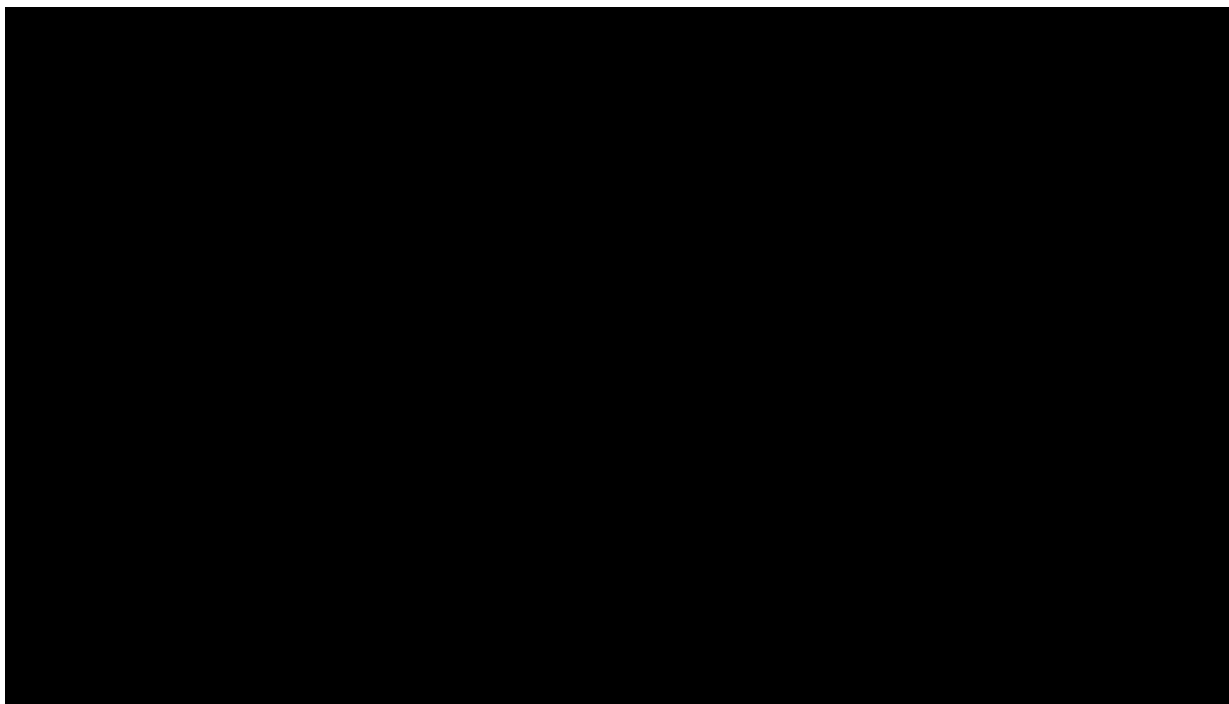
a) Pomyłono miligramy z gramami

b) Przyjęto inne niż wskazane w analizie opakowanie leku- zamiast 50 kaps przyjęto w modelu 30 kaps (takie opakowanie nie występuje); przykład

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)



I obliczenie w modelu



6. Dane dotyczące kosztów poszczególnych leków aktualne są jedynie na dzień składania wniosku. Obecnie istnieją duże różnice w koszcie terapii z uwagi na zmianę zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2012/DGL z 10 lipca 2012 roku i dotyczą:



✓ Zmianie uległy również ceny preparatów zawierających substancję czynną – [redacted] w związku z wejściem w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia



żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., poz. 66)

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów – konsekwencji

#### Romiplostym vs leczenie standardowe

Tabela 23. Wyniki analizy koszty-konsekwencje - perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
<b>Koszty [PLN]</b>				
Romiplostym	████████	████	████████	████
Rytuksymab	████████	████████	████████	████████
Azatiopryna	████████	████████	████████	████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	████████	████████	████████	████████
Danazol	████████	████████	████████	████████
Cyclofosfamid	████████	████████	████████	████████
Winkrystyna	████	████	████	████
██████████	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia krwawień	████████	████████	████████	████████
Suma kosztów	████████	████████	████████	████████
<b>Efekty zdrowotne [QALY]</b>				
Lata życia skorygowane o jakość	████	████	████	████

Tabela 24. Wyniki analizy koszty-konsekwencje –perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	Leczenie standardowe*	ROM	Leczenie standardowe*
<b>Koszty [PLN]</b>				
Romiplostym	████████	████	████████	████
Rytuksymab	████████	████████	████████	████████
Azatiopryna	████████	████████	████████	████████
MMF	████	████	████	████
Cyklosporyna	████████	████████	████████	████████
Danazol	████████	████████	████████	████████
Cyclofosfamid	████████	████████	████████	████████
Winkrystyna	████	████	████	████
Watchful waiting	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia krwawień	████████	████████	████████	████████
Suma kosztów	████████	████████	████████	████████
<b>Efekty zdrowotne [QALY]</b>				
Lata życia skorygowane o jakość	████	████	████	████

**Romiplostym vs Eltrombopag**

Tabela 25. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
<b>Koszty [PLN]</b>				
Romiplostym/Eltrombopag	████████	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████	████████
Azatiopryna	████████	████████	████████	████████
MMF	██	██	██	██
Cyklosporyna	████████	████████	████████	████████
Danazol	████████	████████	████████	████████
Cyclofosfamid	████████	████████	████████	████████
Winkrystyna	████	████	████	████
<i>Watchful waiting</i>	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia krwawień	████████	████████	████████	████████
Suma kosztów	████████	████████	████████	████████
<b>Efekty zdrowotne [QALY]</b>				
Lata życia skorygowane o jakość	██	██	██	██

Tabela 26. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	ELT	ROM	ELT
<b>Koszty</b>				
Romiplostym/Eltrombopag	████████	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████	████████
Azatiopryna	████████	████████	████████	████████
MMF	██	██	██	██
Cyklosporyna	████████	████████	████████	████████
Danazol	████████	████████	████████	████████
Cyclofosfamid	████████	████████	████████	████████
Winkrystyna	████	████	████	████
<i>Watchful waiting</i>	████████	████████	████████	████████
Koszty leczenia krwawień	████████	████████	████████	████████
Suma kosztów	████████	████████	████████	████████
<b>Efekty zdrowotne</b>				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	██	██	██	██

**Analiza koszty –użyteczność****Romiplostym vs leczenie standardowe**

Tabela 27. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	+	████████	+	████████
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████	████████	████████

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	+	-	+	-
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

\*

Tabela 28. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	+	-	+	-
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

## Romiplostym vs Eltrombopag

Tabela 29. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	+	-	+	-
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Tabela 30. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	+	-	+	-
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

## 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa

Parametr		Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
		ROM vs LS	ROM vs ELT	ROM vs LS	ROM vs ELT
Perspektywa NFZ					
Cena zbytu netto za µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████
Cena zbytu netto za 250 µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████
Cena zbytu netto za 500 µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjent)					
Cena zbytu netto za µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████
Cena zbytu netto za 250 µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████
Cena zbytu netto za 500 µg romiplostymu [PLN]	Analiza podstawowa	████	████	████	████
	Analiza progowa	████	████	████	████

Tabela 32. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości (perspektywa NFZ)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii						Pacjenci po splenektomii					
	ROM vs LS			ROM vs ELT			ROM vs LS			ROM vs ELT		
	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Stan podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Zużycie romiplostymu/tydzień	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	█	█	█	█	█	█	█	█	█	████	████	████
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak finansowania rytkusymabu w ITP	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii						Pacjenci po splenektomii					
	ROM vs LS			ROM vs ELT			ROM vs LS			ROM vs ELT		
	[Bar chart]			[Bar chart]			[Bar chart]			[Bar chart]		
	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Alternatywne wartości użyteczności	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Horyzont czasowy 5 lat	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Horyzont czasowy 10 lat	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Horyzont czasowy 25 lat	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]

Tabela 33. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości (perspektywa wspólna)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii						Pacjenci po splenektomii					
	ROM vs LS			ROM vs ELT			ROM vs LS			ROM vs ELT		
	[Bar chart]			[Bar chart]			[Bar chart]			[Bar chart]		
	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stan podstawowy	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostim	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Zużycie romiplostymu/tydzień	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Koszt monitorowania i podania leku Nplate*	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Brak finansowania rytuksymabu w ITP	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Alternatywne wartości użyteczności	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii						Pacjenci po splenektomii					
	ROM vs LS			ROM vs ELT			ROM vs LS			ROM vs ELT		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 5 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 25 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 34. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych Romiplostym vs leczenie standardowe

Parametr	Pacjenci bez splenektomii			Pacjenci po splenektomii		
	Cena zbytu netto romiplostymu [PLN]			Cena zbytu netto romiplostymu [PLN]		
	µg	250 µg	500 µg	µg	250 µg	500 µg
Perspektywa NFZ						
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■

Tabela 35. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych Romiplostym vs Eltrombopag

Parametr	Pacjenci bez splenektomii			Pacjenci po splenektomii		
	■	■	■	■	■	■
	Perspektywa NFZ					
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Założenia analizy**

Tabela 36. Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości - koszty

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		minimalna	maksymalna
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	■	■	■
Zużycie romiplostymu/tydzień	■	■	■
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	■	■	■



## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu – perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	250 µg	500 µg	250 µg	500 µg		250 µg	500 µg	250 µg	500 µg	
Stan podstawowy	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Zużycie romiplostymu/tydzień	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Brak finansowania rytuksymabu w ITP	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Alternatywne wartości użyteczności	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Horyzont czasowy 5 lat	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Horyzont czasowy 10 lat	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Horyzont czasowy 25 lat	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu – perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	250 µg	500 µg	250 µg	500 µg		250 µg	500 µg	250 µg	500 µg	
Stan podstawowy	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	Koszty		Efekty		Wzrost	Koszty		Efekty		Wzrost
	2010	2011	2010	2011		2010	2011	2010	2011	
Zużycie romiplostymu/tydzień	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Brak finansowania rytuksymabu w ITP	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Alternatywne wartości użyteczności	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Horyzont czasowy 5 lat	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Horyzont czasowy 10 lat	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Horyzont czasowy 25 lat	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela 39. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	Koszty		Efekty		Wzrost	Koszty		Efekty		Wzrost
	2010	2011	2010	2011		2010	2011	2010	2011	
<b>Scenariusz optymistyczny</b>										
Stan podstawowy	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Scenariusz optymistyczny	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Scenariusz pesymistyczny	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>Scenariusz pesymistyczny</b>										
Stan podstawowy	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny		Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## Romiplostym vs Eltrombopag

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu – perspektywa NFZ

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny		Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny	
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zużycie romiplostymu/tydzień	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak finansowania rytuksymabu w ITP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 5 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	W	U	W	U		W	U	W	U	
Horyzont czasowy 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 25 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu – perspektywa wspólna

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	250 µg		500 µg		500 µg	250 µg		500 µg		500 µg
	W	U	W	U		W	U	W	U	
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Compliance dla grupy otrzymującej romiplostym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zużycie romiplostymu/tydzień	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawka eltrombopagu u pacjentów po zabiegu splenektomii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania i podania leku Nplate®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak finansowania rytuksymabu w ITP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek stosowania immunoglobulin oraz sterydów dożylnych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie immunoglobulin z Provan 2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie immunoglobulin z ChPL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średni czas do przerwania leczenia (krzywa wykładnicza)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 5 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 25 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu

Parametr	Pacjenci bez splenektomii					Pacjenci po splenektomii				
	Koszty [PLN]									
Perspektywa NFZ										
Stan podstawowy										
Scenariusz optymistyczny										
Scenariusz pesymistyczny										
Perspektywa prywatna										
Stan podstawowy										
Scenariusz optymistyczny										
Scenariusz pesymistyczny										

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Dokonano jedynie przeliczeń kosztów dawek leków oraz kosztów terapii/cykl dla preparatów, których cena w związku ze zmianą zarządzenia Prezesa NFZ oraz Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., poz. 66), uległa zmianie. Z uwagi na strukturę modelu i wykryte błędy, nie dokonano przeliczeń w modelu.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analizując opisane wyniki analizy ekonomicznej należy uwzględnić wątpliwości analityka zgłoszone w rozdziale „Ocena modelu wnioskodawcy”

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

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną w przypadku porównania romiplostymu do standardowej ścieżki leczenia mają koszty [redacted]

[redacted] W przypadku leczenia standardowego największy udział w leczeniu mają koszty związane z leczeniem [redacted]

W przypadku porównania kosztów związanych z zastosowaniem romiplostymu vs eltrombopagu koszty romiplostymu stanowią odpowiednio [REDACTED] w przypadku leczenia pacjentów bez splenektomii i [REDACTED] w przypadku leczenia pacjentów po splenektomii. Koszty związane z leczeniem [REDACTED]

Cena zbytu netto za 250µg romiplostymu kształtuje się następująco:

pacjenci bez splenektomii (perspektywa NFZ / perspektywa wspólna)

Cena zbytu netto za 500µg romiplostymu kształtuje się następująco:

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

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową oszacowano na podstawie projektu badawczego [REDACTED]

[REDACTED] dostarczonego przez producenta leku – firmę [REDACTED]





Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Parametr	Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
	ROM	LS*	ROM	LS*
[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]

### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj.:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ) nie przedstawiono [REDACTED].

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Złożoność standardowego schematu postępowania w leczeniu pacjentów z ITP. o charakterze przewlekłym w polskiej praktyce klinicznej. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy terapii aktywnej w ramach ścieżki terapeutycznej oszacowano [REDACTED]

W pozostałych placówkach w Polsce schemat ścieżki terapeutycznej może się nieco różnić. Wiąże się to przede wszystkim z rzadkim występowaniem choroby oraz brakiem dostępu do aktywnego leczenia (większość zalecanych substancji ze ścieżki terapeutycznej nie jest refundowana w Polsce);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### Ograniczenia wg analityków AOTM

- Wnioskodawca oszacował koszt romiplostymu na podstawie ceny dostarczonej przez producenta leku [REDACTED] zaczerpniętego z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP), zakładając refundację leku w ramach programu lekowego, co wobec różnego kursu euro zwiększa niepewność co do ostatecznej ceny.
- Dane dotyczące kosztów poszczególnych leków aktualne są jedynie na dzień składania wniosku. Obecnie istnieją duże różnice w koszcie terapii z uwagi na zmianę zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2012/DGL z 10 lipca 2012 roku i dotyczą:

- Błędnie wyliczono koszt terapii [REDACTED] zamiast kosztu za mg [REDACTED] przyjęto koszt za gram substancji [REDACTED]. Przy założeniu, że [REDACTED] będzie stosowana w dawce [REDACTED]

- W związku z wejściem w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., poz. 66) ceny detaliczne oraz kwoty refundacji wszystkich preparatów zawierających substancję czynną – [REDACTED], uległy zmianie. W związku z powyższym wszystkie preparaty zawierające substancję czynną – [REDACTED] opisane w tabeli 21 na stronie 31 zał. 8 do AWA są nieaktualne.
- W analizie podmiotu odpowiedzialnego błędnie podano zawartość opakowania dla leku [REDACTED] [REDACTED] nie wpływa to jednak istotnie na wnioskowanie
- Wykonanie analizy przy uwzględnieniu nowych kosztów leków jest niemożliwe z uwagi na konstrukcję modelu – brak jest formuł warunkujących wyliczenie udziałów całkowitych kosztów terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta
- Brak w modelu formuł warunkujących prawidłowe wyliczenie wysokości dopłaty NFZ dla niektórych leków

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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?	NIE	Ceny leków oraz wartość punktowa świadczeń są podane zgodnie ze stanem z kwietnia 2012 r. i są aktualne na dzień złożenia wniosku do MZ
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?	TAK	Dane NFZ samoistna plamica małopłytkowa D 69.3 2010r. – 2 389 2011r. – 3 401 2012r. – 2 434 (dane za okres styczeń – lipiec 2012r.)*
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	

Źródło: Zał. 7

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		

\* str 20 Analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 47. Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr		Scenariusz „istniejący”			
		Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
		ROM	LS	ROM	LS

Tabela 48. Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „nowym” w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr		Scenariusz „istniejący”			
		Pacjenci bez splenektomii		Pacjenci po splenektomii	
		ROM	LS	ROM	LS

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci bez splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci po splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

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

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci bez i po splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci bez splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci po splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci bez i po splenektomii

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

W analizie wrażliwości oceniono jak zmieniać się będą wyniki analizy podstawowej z uwagi na zmiany kluczowych parametrów modelu. W tabeli poniżej przedstawiono parametry uwzględnione w analizie.

Tabela 55. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		Minimalna	Maksymalna

Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości

Zmienny parametr	Pacjenci bez splenektomii			Pacjenci po zabiegu splenektomii		
	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]		Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego



**ANALIZA SCENARIUSZY SKRAJNYCH****Założenia:****pacjenci bez splenektomii:**

scenariusz minimalny:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

scenariusz maksymalny:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**pacjenci po splenektomii:**

scenariusz minimalny:

- współczynnik *compliance* dla grupy otrzymującej romiplostym na poziomie [REDACTED]

scenariusz maksymalny:

- tygodniowe zużycie romiplostymu ([REDACTED] grupie pacjentów po splenektomii [REDACTED])
- podanie i monitorowanie leczenia romiplostymem będzie realizowane w trybie [REDACTED];
- dawkowanie immunoglobulin na podstawie dostępnych charakterystyk produktów leczniczych immunoglobuliny ludzkiej Flebogamma DIF<sup>®</sup> oraz Privigen<sup>®</sup>

**Tabela 57. Wynik analizy scenariuszy skrajnych – pacjenci bez splenektomii**

Zmienny parametr	Pierwszy rok		Drugi rok	
	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/ wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/ wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podstawowego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


Tabela 58. Wynik analizy scenariuszy skrajnych – pacjenci po splenektomii

Zmienny parametr	Pierwszy rok		Drugi rok	
	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/ wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podstawowego	Wydatki (+)/ oszczędności (-) budżetu NFZ [PLN]	Spadek (-)/ wzrost (+) kosztów dodatkowych NFZ w stosunku do stanu podstawowego

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Dokonano jedynie przeliczeń kosztów dawek leków oraz kosztów terapii/cykl dla preparatów, których cena w związku ze zmianą zarządzenia Prezesa NFZ oraz Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., poz. 66), uległa zmianie. Istotne dla kalkulacji zmiany podano w komentarzu analityka AOTM. Z uwag na strukturę modelu nie dokonano przeliczeń.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy oszacowano, iż docelowa populacja pacjentów u których może być stosowany Nplate® to [redacted]. W pierwszym roku do terapii przystąpi wg analiz [redacted]. W drugim roku funkcjonowania programu leczeniem z zastosowaniem produktu Nplate® objętych będzie [redacted].

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

➤ w pierwszym roku realizacji programu: [redacted]

➤ w drugim roku realizacji: [redacted]

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

➤ w pierwszym roku realizacji programu: [redacted]



---

■ w drugim roku realizacji: [REDACTED]

Wydatki inkrementalne w związku z realizacją programu obejmującego zarówno pacjentów bez splenektomii jak i tych u których zabieg wykonano kształtują się następująco:

■ w pierwszym roku [REDACTED]

➤ w drugim roku – [REDACTED]

Jednocześnie należy mieć na uwadze fakt, iż oszacowania wpływu na budżet NFZ oparte są na nieaktualnych obecnie danych oraz błędnych wyliczeniach dotyczących dawki cyklosporyny.

## 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 przedstawiono oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w jednej przykładowej grupie limitowej. Przy czym prezentowane rozwiązanie ma zastosowanie we wszystkich grupach limitowych.

Zgodnie z analizą racjonalizacyjną wygenerowanie oszczędności nastąpi dzięki częstszemu korzystaniu przez pacjentów w obrębie danej grupy limitowej z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Zmiana ta nastąpi dzięki upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników. „[REDAKTOWANE]”

Zaproponowane działania zmierzające do upowszechnienia informacji o istnieniu tańszych od limitu odpowiedników to:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Poniżej przedstawiono skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania dla wybranej grupy limitowej – uwolnione środki finansowe w budżecie płatnika odpowiadają kosztom włączenia produktu Nplate do refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Tabela 59. Analiza racjonalizacyjna -

Rodzaj scenariusza	Generowana kwota refundacji	Oszczędności

Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zaprezentowane tylko na jednej, przykładowej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości czyli znacząco przewyższających szacowane maksymalne roczne koszty refundacji produktu leczniczego Nplate wykazane w przedłożonej analizie wpływu na budżet płatnika

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

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

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wie ka Brytania, 2011	Romiplostym w leczeniu immunologicznej (idiopatycznej) małopłytkowości	Przegląd dostępnych danych klinicznych oraz doniesień dotyczących efektywności kosztowej	1.1 Romiplostym jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną: których stan nie poprawia się po standardowych zabiegach i terapiach ratunkowych, o ciężkim przebiegu choroby i wysokim ryzyku krwawienia, które wymaga częstych terapii ratunkowych i jeśli producent udziela uzgodnionej zniżki na romiplostym w ramach

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

			programu zdrowotnego. 1.2 Dopiero hematolog powinien rozpocząć i nadzorować leczenie romiplostymem.
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2009	Romiplostym w leczeniu immunologicznej (idiopatycznej) małopłytkowości	Przegląd dostępnych danych klinicznych oraz doniesień dotyczących efektywności kosztowej	Romiplostym (Nplate) jest dopuszczony do stosowania w szkockiej służbie zdrowia wyłącznie dla dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) pacjentów po splektonomii, która jest oporna na inne leki (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). Romiplostym jest również wskazany do ograniczonego stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów dorosłych bez splektonomii, gdzie operacja jest przeciwwskazana. Romiplostym jest wskazany do ograniczonego stosowania u pacjentów z ciężkim objawowym ITP lub u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia.  Romiplostym był znacząco lepszy od placebo w utrzymaniu płytek w minimalnym (lub powyżej) poziomie docelowym u uprzednio leczonych pacjentów z ITP.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2010	Ocena efektywności kosztowej romiplostymu	PBAC ponownie potwierdził swoją wcześniejszą pozytywną rekomendację na podstawie wysokiego, ale do zaakceptowania współczynnika efektywności kosztowej.
Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), Kanada, 2010	Finansowanie Nplate (Romiplostym) we wskazaniu: przewlekła immunologiczna (idiopatyczna) małopłytkowość	Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) nie rekomenduje stosowania romiplostymu.  Powód rekomendacji:  Komitet uznał, że Romiplostym nie jest efektywny kosztowo i że szkody związane ze stosowaniem romiplostymu są niepewne. Romiplostym kosztuje 882,50 dolarów za 250 µg fio ki i producent poinformował, że inkrementalny koszt roku życia skorygowanego o jakość wynosi xxxxxx dla romiplostymu oraz leczenia wspomagającego w porównaniu z leczeniem objawowym, co znacznie przekracza konwencjonalne standardy efektywności kosztowej

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 62. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Nplate (romiplostym) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE, 2010	+			Rekomendacja pozytywna w przypadku udzielenia zniżki przez podmiot odpowiedzialny.
	Wielka Brytania	SMC, 2009	+			-
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2010	+			-
	Kanada	CEDAC, 2010			+	-

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 63. 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)	
	Nplate 250 µg	Nplate 500 µg	Nplate 250 µg	Nplate 500 µg	Nplate 250 µg	Nplate 500 µg	Nplate 250 µg	Nplate 500 µg
Austria	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Belgia	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Bułgaria	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Cypr	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Czechy	Tak	Nie	100%	Brak	Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Dania	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Estonia	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Finlandia	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Francja	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Grecja	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Hiszpania	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Holandia	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Irlandia	Tak	Nie	100%	Brak	Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Islandia	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Litwa	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Luksemburg	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Liechtenstein	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Łotwa	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Malta	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Niemcy	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Norwegia	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Portugalia	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	
Rumunia	Nie		Brak		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami		Brak	

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Słowacja	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Słowenia	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Szwajcaria	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Szwecja	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Węgry	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Wielka Brytania	Tak	Nie	100%	Brak	Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak
Włochy	Tak		100%		Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Brak

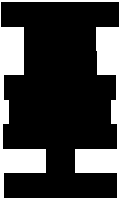
Komentarz analityka: dane przedstawione we wniosku nie są spójne z danymi przedstawionymi jako załącznik w postaci tabelarycznej, według załącznika Nplate jest refundowany w Czechach, Irlandii oraz w Wielkiej Brytanii, według wniosku, nie jest.

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

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

**Tabela 64. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Nplate (romiplostym) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)**

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
	Wprowadzenie do terapii przewlekłej ITP romiplostymu stanowi istotny postęp stwarzający szansę chorym niereagującym lub nieodpowiadającym w zadawalający sposób na w/w leczenie. Wykazano, że po zastosowaniu N-plate u chorych tych udaje się osiągnąć pożądaną bo przekraczającą co najmniej 50 G/l liczbę płytek w około 80% przypadków. Wartość ta zabezpiecza chorych przed najgroźniejszymi powikłaniami wynikającymi z małopłytkowości, w tym przed samoistnymi krwawieniami. Obserwowane działania uboczne to m.in. retykulinowe włóknienie szpiku, nadpłytkowość, zakrzepica, powikłania zakrzepowo-zatorowe. Przynajmniej części z nich można uniknąć lub zminimalizować ryzyko ich wystąpienia przy prawidłowym leczeniu i systematycznej kontroli wyników odpowiednich badań dodatkowych. Biorąc pod uwagę	brak	Popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii stosowanej w ramach programu lekowego. Program ten ściśle określa warunki, jakie musi spełniać kwalifikowany do niego pacjent, precyzuje sposób podawania leku i monitorowania wyników terapii, w tym rodzaju badań dodatkowych i czasu ich wykonywania.[...] zastosowanie tego leku stwarza dużą szansę ściśle zdefiniowanej grupie chorych na uzyskanie pożądanego i stabilnego poziomu płytek, niemożliwej do osiągnięcia przy pomocy innej terapii i zapobieżenie poważnym zagrożeniom związanym z głęboką małopłytkowością.

	zarówno korzyści jak i możliwe zagrożenia uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.		
--	--	--	--

**Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

Brak

**12. Kluczowe informacje i wnioski****Przedmiot wniosku**

Nplate (romiplostym) jest lekiem który był do tej pory przedmiotem oceny AOTM 15 marca 2010 r. Rada wnioskowała za zasadnością wprowadzenia programu „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”. Produkt leczniczy Nplate w postaci 250 µg oraz 500 µg 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:

1. Poprawa jakości życia.
2. Zwiększenie płytek krwi celem zapobiegnięcia krwawieniom.
3. Utrzymanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.
4. Redukcja lub wycofanie leczenia uzupełniającego.

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 wskazaniu. Jako komparatory dla romiplostymu w populacji dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii kortykosteroidami lub immunoglobulinami, braku odpowiedzi na splenektomię lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu) w analizie wnioskodawcy wskazano eltrombopag oraz placebo. Według opinii analityków wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

**Skuteczność kliniczna**

- [REDACTED] w pośredniej analizie porównawczej romiplostym vs eltrombomag,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

██████████ Odnaleziono ██████████ porównujące ██████████ z ██████████. Są to badania ██████████ uzyskały dość wysokie wyniki w skali Jadad – ██████████ ██████████. Nie zostały one jednak włączone do przeglądu systematycznego, ponieważ spełniały kryterium wyłączenia – okres obserwacji był krótszy niż 24 tygodnie. Gdyby włączyć je do pośredniej analizy porównawczej ██████████, wyniki, które zostałyby uzyskane na podstawie większej ilości badań RCT, mogłyby być bardziej wiarygodne. Ponadto, należy zauważyć, że wyniki skuteczności działania ██████████ w porównaniu z ██████████ cechują się ██████████ wartościami korzyści względnej niż w ██████████

### Skuteczność praktyczna

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

### Bezpieczeństwo stosowania

- Na podstawie badania ██████████ najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: ██████████ ██████████
- Według ChPI najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) był ból głowy. Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zaburzenia dotyczące szpiku kostnego, małopłytkowość po odstawieniu leczenia, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizując opisane wyniki analizy ekonomicznej należy uwzględnić wątpliwości analityka zgłoszone w rozdziale „Ocena modelu wnioskodawcy”

W analizie koszty-użyteczność wykazano, iż terapia romiplostymem jest terapią ██████████ zarówno w porównaniu do leczenia standardowego jak i w porównaniu z eltrombopagiem. W przypadku porównania z leczeniem standardowym koszt inkrementalny wynosi odpowiednio w przyp. pacjentów bez splenektomii oraz po splenektomii: ██████████ przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio ██████████ ██████████. W przypadku porównania z leczeniem eltrombopagiem koszt inkrementalny wynosi odpowiednio – ██████████ przy inkrementalnym efekcie QALY odpowiednio ██████████

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem romiplostymu poprzedzającego standardową ścieżkę terapeutyczną w przypadku porównania romiplostymu do standardowej ścieżki leczenia mają koszty ██████████ ██████████

██████████ W przypadku leczenia standardowego największy udział w leczeniu mają koszty związane z leczeniem ██████████

W przypadku porównania kosztów związanych z zastosowaniem romiplostymu vs eltrombopagu koszty romiplostymu stanowią odpowiednio ██████████ w przypadku leczenia pacjentów bez splenektomii i ██████████ w przypadku leczenia pacjentów po splenektomii. Koszty związane z leczeniem ██████████ ██████████ ██████████ ██████████



Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

---

Cena zbytu netto za 250µg romiplostymu kształtuje się następująco:

pacjenci bez splenektomii (perspektywa NFZ / perspektywa wspólna)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cena zbytu netto za 500µg romiplostymu kształtuje się następująco:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wnioskodawcy oszacowano, iż docelowa populacja pacjentów u których może być stosowany Nplate® [REDACTED] W pierwszym roku do terapii przystąpi wg analiz [REDACTED] [REDACTED] W drugim roku funkcjonowania programu leczeniem z zastosowaniem produktu Nplate® objętych będzie [REDACTED] [REDACTED]

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

- w pierwszym roku realizacji programu: [REDACTED]  
[REDACTED]
- w drugim roku realizacji: [REDACTED]  
[REDACTED]

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

- w pierwszym roku realizacji programu: [REDACTED]  
[REDACTED]
- w drugim roku realizacji: [REDACTED]  
[REDACTED]

Wydatki inkrementalne w związku z realizacją programu obejmującego zarówno pacjentów bez splenektomii jak i tych u których zabieg wykonano kształtują się następująco:

■ w pierwszym roku [REDACTED]

■ w drugim roku – [REDACTED]

Jednocześnie należy mieć na uwadze fakt, iż oszacowania wpływu na budżet NFZ oparte są na nieaktualnych obecnie danych oraz błędnych wyliczeniach dotyczących dawki cyklosporyny.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

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

Brak uwag

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono jedną 2 rekomendacje kliniczne wydane przez NICE oraz SMC, rekomendacje pozytywne. W przypadku rekomendacji refundacyjnych PBAC wydał rekomendację pozytywną natomiast CEDAC uznał że nie rekomenduje finansowania romiplostymu z uwagi na to, iż romiplostym nie jest kosztowo efektywny w porównaniu z terapią standardową.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak uwag dodatkowych.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>CEDAC</b>	<a href="http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf">http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf</a>
<b>Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.</b>	Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393-402 (RAISE)
<b>ChPL Azathioprine</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Azathioprine_VIS50.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Azathioprine_VIS50.pdf</a>
<b>ChPL Cycloclad</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Cycloclad_SPC_100mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Cycloclad_SPC_100mg.pdf</a>
<b>ChPL Encorton</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf</a>
<b>ChPL Endoxan</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf</a>
<b>ChPL Equoral</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf</a>
<b>ChPL Danazol Jelfa</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Jelfa.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Jelfa.pdf</a>
<b>ChPL Danazol Polfarmex</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Polfarmex_200.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Danazol_Polfarmex_200.pdf</a>
<b>ChPL Imuran</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_25_50.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_25_50.pdf</a>
<b>ChPL Nplate</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf</a>
<b>ChPL Revolade</b>	<a href="http://www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1147">www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1147</a>
<b>ChPL Sandimmun Neoral</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Sandimmun_Neoral_10.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Sandimmun_Neoral_10.pdf</a>
<b>EMA</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>
<b>FDA</b>	<a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>
<b>Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM et al.</b>	Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). J Thromb Haemost. 2010 Jun;8(6):1372-82.
<b>George JN, Mathias SD, Go RS</b>	Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. Br J Haematol. 2009 Feb;144(3):409-15.
<b>Instytut Arcana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•M. Garbacka, J. Zawieja Analiza ekonomiczna romiplostymu (produkt Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną Instytut Arcana, Kraków 2012</li> <li>•M. Kowalska, A. Zapalska, J. Jarosz Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną Instytut Arcana, Kraków 2012</li> <li>•J. Jarosz, M. Lipińska Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną Instytut Arcana, Kraków 2012</li> <li>•N. Wilk, P. Zięba, S. Wierżganowska, K. Kloc Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Nplate® Instytut Arcana, Kraków 2012</li> <li>•M. Garbacka, S. Małysiak, J. Zawieja Analiza wpływu na system ochrony zdrowia romiplostymu (produkt Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną Instytut Arcana, Kraków 2012</li> </ul>
<b>Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al.</b>	Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403 (NCT 00102323, NCT 00102336)

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

<b>NICE</b>	<a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf</a>
<b>Opinia RK 2010</b>	<a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/stanowisko_RK_AOTM_19_6_2010_romiplostym_Nplate.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/stanowisko_RK_AOTM_19_6_2010_romiplostym_Nplate.pdf</a>
<b>PBAC</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/positive-recommendations">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/positive-recommendations</a>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM 2010r.</b>	<a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13-2010-Nplate/R_13_2010_Nplate_SRK_19_06_2010.pdf</a>
<b>Scottish Medicines Consortium</b>	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim_Nplate_FINAL_May_2009_Amended_1_Sept_2009_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/romiplostim_Nplate_FINAL_May_2009_Amended_1_Sept_2009_for_website.pdf</a>
<b>URPL</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>
<b>Vesely 2004</b>	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.
<b>Zawilska K.</b>	Zawilska Krystyna. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. <i>Acta Haematologica Polonica</i> . 2009; 40(4):843–849.
<b>Zeng 2011</b>	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.

## Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM-DS-██████████/2012; NFZ/CF/DGL/2012/073/0389/16/██████████
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLA-460-15020-194/ISU/12; AOTM-DS-██████████/2012; AOTM-OT-██████████/2012; MZ-PLR-460-██████████/12; MZ-PLR-460-██████████/12; MZ-PLR-460-██████████/2012;
3.	Korespondencja z firmą Amgen: 21.września 2012; 1 października 2012, 2 października 2012
4.	Opinia ██████████

## 14. Załączniki

- ZAL. 1. Analiza problemu decyzyjnego romiplostymu (Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
- Zal. 2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej romiplostymu (Nplate®) z eltrombopagiem, terapią standardową oraz placebo w leczeniu pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna romiplostymu (produkt Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
- Zal. 4. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Nplate®
- Zal. 5. Uwagi do wymagań minimalnych
- Zal. 6. Uzgodniony program lekowy
- Zal. 7. Dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia

Zal. 8. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia romiplostymu (produkt Nplate®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

## 15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczenia ocenianego .....	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.....	15
Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.....	16
Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II).....	18
Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II)” opinii ankietowanych ekspertów klinicznych .....	18
Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.....	19
Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru .....	24
Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną eltrombopagu w przewlekłej ITP odpornej na leczenie.....	25
Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy...32	
Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
Tabela 15. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania romiplostymu z placebo .....	36
Tabela 16. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania eltrombopagu z placebo .....	38
Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 24-tygodniowym okresie leczenia.....	41
Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania NCT 00415532.....	42
Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	44
Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy .....	49
Tabela 21. Użyteczności zależne od stanu zdrowia pacjenta z ITP – analiza podstawowa .....	51
Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej .....	52
Tabela 23. Wyniki analizy koszty-konsekwencje - perspektywa NFZ .....	57
Tabela 24. Wyniki analizy koszty-konsekwencje –perspektywa wspólna .....	57
Tabela 25. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – perspektywa NFZ .....	58
Tabela 26. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – perspektywa wspólna .....	58
Tabela 27. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa NFZ .....	58
Tabela 28. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa wspólna .....	59
Tabela 29. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa NFZ .....	59
Tabela 30. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu: perspektywa wspólna .....	59
Tabela 31. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa .....	60
Tabela 32. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości (perspektywa NFZ) .....	60
Tabela 33. Wyniki analizy progowej – analiza wrażliwości (perspektywa wspólna) .....	61
Tabela 34. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych Romiplostym vs leczenie standardowe.....	62
Tabela 35. Wyniki analizy progowej – analiza scenariuszy skrajnych Romiplostym vs Eltrombopag.....	62

## Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3)

Tabela 36. Wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości - koszty .....	62
Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu –perspektywa NFZ .....	64
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu –perspektywa wspólna .....	64
Tabela 39. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu .....	65
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu –perspektywa NFZ .....	66
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu –perspektywa wspólna .....	67
Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla opakowań zawierających 250 µg oraz 500 µg romiplostymu .....	68
Tabela 43. Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych rzutów leczenia aktywnego u pacjentów z ITP .....	70
Tabela 44. Koszty uwzględnionych schematów leczenia ITP przypadające na 1 pacjenta .....	71
Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet .....	74
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej .....	74
Tabela 47. Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „istniejącym” w kolejnych latach horyzontu czasowego .....	75
Tabela 48. Szacowana liczba pacjentów w scenariuszu „nowym” w kolejnych latach horyzontu czasowego .....	75
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci bez splenektomii .....	75
Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci po splenektomii .....	75
Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „istniejący” - pacjenci bez i po splenektomii .....	76
Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci bez splenektomii .....	76
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci po splenektomii .....	76
Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet (2012-2013 rok ): scenariusz „nowy” - pacjenci bez i po splenektomii .....	76
Tabela 55. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości .....	77
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości .....	77
Tabela 57. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – pacjenci bez splenektomii .....	79
Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – pacjenci po splenektomii .....	80
Tabela 59. Analiza racjonalizacyjna - [REDACTED] .....	83
Tabela 60. Rekomendacje kliniczne .....	83
Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne .....	84
Tabela 62. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Nplate (romiplostym) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostymu podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II) .....	84
Tabela 63. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA .....	85
Tabela 64. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Nplate (romiplostym) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D.69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostymu podawanej w iniekcji podskórnej (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04) – zmodyfikowany program lekowy (II) .....	86