



## Rekomendacja nr 149/2014

z dnia 16 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade,  
(eltrombopag), tabl. powl., 25mg, 28 tabl., Revolade,  
(eltrombopag), tabl. powl., 50mg, 28 tabl., w ramach programu  
lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną  
małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25mg, 28 tabl., EAN 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50mg, 28 tabl., EAN 5909990748235; w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, Revolade (eltrombopag), tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.

Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.

Przyjęty we wnioskowanym wskazaniu schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej, co potwierdzają rekomendacje międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie eltrombopagu, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej.



Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwałą 57% chorych.

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25mg, 28 tabl., EAN 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50mg, 28 tabl., EAN 5909990748235; we wskazaniu leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, wnioskuje o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej i wydawanie leku pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Proponowana cena zbytu netto dla Revolade, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748204 [redacted]; dla Revolade, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN:5909990748235 [redacted].

### Problem zdrowotny

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

### Opis wnioskowanego świadczenia

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Pozostałe zarejestrowane wskazania obejmują leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana oraz leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.

Kryteria włączenia do programu obejmują łącznie: wiek  $\geq 18$  lat; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); niedostateczną odpowiedź na leczenie farmakologiczne,

np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; nieskuteczność splenektomii objawiającą się liczbą płytek poniżej 30 000/ $\mu$ l i objawami skazy krwotocznej.

Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem: morfologia krwi z rozmazem; parametry czynności wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita); badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; rutynowe badanie okulistyczne.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

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

### **Skuteczność kliniczna**

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

Z powodu braku randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii ITP u pacjentów po zabiegu splenektomii odrzucono możliwość porównania pośredniego eltrombopagu z rytuksymabem. Natomiast w przypadku porównania pośredniego między eltrombopagiem i romiplostymem pomimo zbliżonej długości okresu obserwacji badań klinicznych RAISE i Kuter 2008a – wykonana szczegółowa ocena homogeniczności wykazała istnienie znacznej heterogeniczności pod względem populacji między badaniami wobec czego przeprowadzenie porównania pośredniego ELT vs ROM uznano za niezasadne i nie zostało one uwzględnione w analizie.

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

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

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

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

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

z ostrożnością, w szczególności, badania, w oparciu o które określona została efektywność rytuksymabu obejmowały wyłącznie badania nierandomizowane).

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w 10-cio letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty świadczeń związanych z terapią (wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje), koszty leczenia powikłań ITP (krwawienia), koszty leczenia ratunkowego.

W celu przeprowadzenia symulacji wykorzystano model Markowa.



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

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

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust.3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

Wyniki badań randomizowanych wskazują, że w populacji po niepowodzeniu splenektomii ELT w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych wyrażonych: wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, redukcją ryzyka krwawień i zmniejszeniem częstości stosowania terapii ratunkowej.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

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

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych i kosztów krwawień.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na w każdym z dwóch lat analizy.

W analizie rozpatrywano następujące scenariusze:

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

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



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



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

Brak uwag.

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



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

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

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji eltrombopagu w przedmiotowym wskazaniu (australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC, szkocka National Health Service NHS Scotland oraz brytyjska The National Institute for Clinical Excellence NICE), z czego NICE warunkuje refundowanie dostarczeniem przez producenta eltrombopagu po obniżonej cenie, natomiast NHS Scotland stosowaniem jedynie w przypadku ciężko-objawowych ITP oraz pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia. Dwie pozostałe rekomendacje (kanadyjski Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH i irlandzki National Centre for Pharmacoeconomics NCPE) są negatywne – nie rekomendują refundowania eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-936/ISU/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25mg, 28 tabl., EAN 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50mg, 28 tabl., EAN 5909990748235; we wskazaniu Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3), na podstawie art. 35 ust 1. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 176/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag)



(kod EAN: 5909990748204) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)” oraz nr 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) (kod EAN: 5909990748235) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

## **Piśmiennictwo**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) (kod EAN: 5909990748204) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) (kod EAN: 5909990748235) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego: "Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)" Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-14/2014.