



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Nplate (romiplostym)
w ramach programu lekowego:
"Leczenie pierwotnej małopłytkowości
immunologicznej (ICD-10: D69.3)"
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-19/2014

Data ukończenia: 8 sierpnia 2014 r.

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna
AEs – (ang. <i>Advers Events</i>) zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL – Analiza Kliniczna wnioskodawcy
AML – (ang. <i>Acute Myeloid Leukaemia</i>) ostra białaczka szpikowa
Anty-D – immunoglobulina anty-D
APC – (ang. – <i>Antygen Presenting Cells</i>) komórki prezentujące antygen
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
ASH – (ang. – <i>The American Society of Hematology</i>) Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AZA – azatiopryna
b.d. – brak danych
BCSH – (ang. – <i>British Committee for Standards in Haematology</i>) Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii
BIA – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i>) Analiza Wpływu Na Budżet
BRE – (ang. – <i>Bleeding-Related Episodes</i>) epizody związane z krwawieniem
BSC – (ang. – <i>Best Supportive Care</i>) najlepsza terapia wspomagająca
BST – brak stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego)
CADTH – (ang. – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CRD – Center for Reviews and Dissemination
CsA – cyklosporyna A
CT – (ang. - <i>Clinical Trial</i>) badanie kliniczne
DAN – danazol
ELT – eltrombopag
EMA – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D – (ang. – <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>) kwestionariusz pomiaru jakości życia
FDA – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Agencja ds. Żywności i Leków
GKS – glikokortykosteroidy
HCV – (ang. – <i>Hepatitis C Virus</i>) wirus zapalenia wątroby typu C
HIV – (ang. – <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) ludzki wirus niedoboru odporności
ICD-10 – (ang. – <i>International Classification of Diseases</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IgA – (ang. – <i>Immunoglobulin type A</i>) immunoglobulina typu A
IgG – (ang. – <i>Immunoglobulin type G</i>) immunoglobulina typu G
IgM – (ang. – <i>Immunoglobulin type M</i>) immunoglobulina typu M
ISS – leki immunosupresyjne
ISTH – (ang. – <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>) Międzynarodowe Towarzystwo

Zakrzepicy i Hemostazy

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

ITP-PAQ – (ang. – *Immune Thrombocytopenic Purpura – Patient Assessment Questionnaire*) kwestionariusz pomiaru jakości życia wśród pacjentów chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

ITT – (ang. – *Intention To Treat*) populacja zgodna z intencją leczenia

IVIG – (ang. – *Intravenous Immunoglobulin*) dożylnie preparaty immunoglobulin

KKS – kortykosteroidy

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

mc. – masa ciała

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

MDS – (ang. – *Myelodysplastic Syndrome*) zespół mielodysplastyczny

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

MPV – (ang. – *Mean Platelet Volume*) średnia objętość płytek

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n.d. – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

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

NOS – (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) skala służąca ocenie jakości badań obserwacyjnych

OR – (ang. – *Odds Ratio*) iloraz szans

PLC – placebo

PP – (ang. – *Per Protocol*) liczebność populacji, która ukończyła badanie zgodnie z jego protokołem

PSUR – (ang. – *Periodic Safety Update Report*) raport o bezpieczeństwie

PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

RD – (ang. – *Risk Difference*) różnica ryzyka

ROM – romiplostym

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

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

RTX – rytuksymab

SPL – splenektomia

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spo-

żywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TPO – trombopoetyna

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

TSH – (ang. – *Thyroid-Stimulating Hormone*) tyreotropina, hormon tyreotropowy

ULN – (ang. – *Upper Limit of Normal*) górna granica normy

URPL/URPLWMI PB – 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.)

VAS – (ang. – *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa

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

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

WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	62
4. Ocena analizy ekonomicznej	64
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	64
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	64
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	74
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	83
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	83
5. Ocena analizy wpływu na budżet	85
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	91
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	91
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	94
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	95
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	96
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	96
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	96
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	96
9.1. Rekomendacje kliniczne	96
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	97
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	97
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
11. Opinie ekspertów.....	101
12. Kluczowe informacje i wnioski	102
13. Źródła.....	105
14. Załączniki	108

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

23.06.2014 r.

MZ-PLA-460-21052-119/ISU/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 ampu.-strzyk. + 1 łącznik fiol. + 1 igła + 1 strzyk. + 4 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 5909990766994.

Wnioskowane wskazanie: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”.

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Amgen Sp z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Amgen Europe B.V.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Glaxo Group Ltd. – Revolade (eltrombopag)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

- Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 fiol. + 1 ampu.-strzyk. + 1 łącznik fiol. + 1 igła + 1 strzyk. + 4 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 5909990766994

w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)” wpłynął do AOTM dnia 23.06.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-21052-119/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza kliniczna „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”

MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”

MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia”

MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r..

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

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)”.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

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

Przedmiotowa technologia – Nplate (romiplostym) była już przedmiotem oceny Agencji. W 2010 i 2012 r. oceniano zasadność objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Zarówno Rada Konsultacyjna/Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali w 2010 r. za zasadne finansowanie romiplostymu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). W 2012 r., zarówno RK/RP, jak i Prezes Agencji, nie rekomendowali objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Nplate (romiplostym)”, powołując się na małej wiarygodności dane kliniczne dotyczące skuteczności, zbyt szerokie kryteria włączenia do proponowanego programu oraz mało wiarygodne oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu (ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów).

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK/RP nr 93/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 84/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie; - oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne ze względu na założenie wysokich kosztów komparatorów; - dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oparte są o badanie o bardzo niskiej liczebności i tym samym małej wiarygodności. 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nplate (romiplostym), we wskazaniu: leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (kod ICD-10: D69.3) z wykorzystaniem substancji czynnej romiplostym podawanej w iniekcji podskórnej - zmodyfikowany program lekowy (II).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do uzasadnienia Rady, iż kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są zbyt szerokie, dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia romiplostymem oraz oszacowania efektywności kosztowej romiplostymu są mało wiarygodne.</p>
<p>Stanowisko RK/RP nr 19/06/2010 z dnia 15 marca 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 13/2010 z dnia 15 marca 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem jego stosowania jedynie u dorosłych pacjentów z przewlekłą samoistną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową, u których wykonano zabieg splenektomii i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie stanowi jedyną opcję terapeutyczną w samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP), a dla dużej grupy chorych z ITP z nawrotem choroby po splenektomii, która powinna być zasadniczą opcją terapeutyczną w przypadku oporności na leczenie immunosupresyjne, jego realizacja w ramach programu terapeutycznego NFZ zagwarantuje utrzymanie właściwej praktyki klinicznej uwzględniającej wykonywanie splenektomii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Prezes Agencji wskazuje warunek realizacji: warunek ten jest zgodny z zaproponowanym przez członków Rady Konsultacyjnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jedyna opcja terapeutyczna dla dużej grupy chorych z samoistną plamicą małopłytkową, - romiplostym daje lepszy efekt zdrowotny niż terapia standardowa.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej (przy czym Stanowisko i Rekomendacja odnośnie produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)¹ dotyczą bezpośrednio innego wskazania, mianowicie ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna)):

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wy- dania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Revolade (eltrombopag)			
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)”	<p>Stanowisko RP Nr 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 149/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), 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, i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych dobrej jakości potwierdzają, że stosowanie eltrombopagu w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej, u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną po splenektomii, prowadzi do istotnej statystycznie poprawy wyrażonej wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie mierzonej liczbą płytek, redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie stopnia 2-4 według skali WHO oraz rzadszej konieczności stosowania terapii ratunkowej.</p> <p>Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwała 57% chorych. Schemat leczenia z zastosowaniem eltrombopagu we wnioskowanym wskazaniu jest powszechnie stosowany w europejskiej i amerykańskiej praktyce klinicznej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, w ramach programu lekowego 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.</p> <p>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 i redukcji ryzyka wystąpienia krwawień istotnych klinicznie oraz rzadszą koniecznością stosowania terapii ratunkowej.</p>

¹ Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest zalecany przez część międzynarodowych organizacji do stosowania w ITP, pomimo braku rejestracji we wnioskowanym wskazaniu (off-label). Zgodnie z danymi NFZ rytuksymab sfinansowany został w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2014 dla od 1 do 4 pacjentów z ITP rocznie.

Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną	<p>Stanowisko RK nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 74/2012 z dnia 1 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Revolade (eltrombopag) powoduje istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek u chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, ale nie wykazano zmniejszenia częstości występowania poważnych krwawień w stosunku do placebo; - brak pozytywnej opinii NICE, CADTH oraz NCPE; - Revolade jest wprawdzie tańszy niż romiplostym, ale z doniesień literaturowych można wnioskować, że nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. <p>Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej odpornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia eltrombopagiem, w porównaniu do placebo, nie wpływa na zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień; - wyniki badań randomizowanych oceniających jakość życia pacjentów nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych eltrombopagiem a grupą pacjentów przyjmujących placebo; - Revolade nie uzyskał pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE, CADTH oraz irlandzkiego NCPE.
MabThera (rytuksymab)			
Podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Stanowisko RK/RP nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 44/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10: D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.5.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu, - odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.
Endoxan (cyklofosfamid)			
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym	<p>Stanowisko RK/RP nr 258/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D69.3”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Mimo, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości dotyczących chorych z rozpoznaniem określonym kodem ICD-10: D69.3, u których stosowano cyklofosfamid, a dostępne dowody naukowe są bardzo skąpe i wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia. Odnalezione</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie cyklofosfamidu w rozpoznaniu samoistna plamica małopłytkowa (ICD-10: D69.3).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii cyklofosfamidem w rozpoznaniu ICD-10: D69.3 jest zasadne. Dostępne</p>

do kodu ICD-10: D69.3"	Rekomendacja nr 175/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.	rekomendacje dotyczące leczenia samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP) wskazują na zastosowanie cyklofosfamidu w drugiej lub trzeciej linii leczenia oraz także w leczeniu ITP odpornej na kortykosteroidy i splenektomię.	dowody naukowe, chociaż nieliczne i niższej jakości, wskazują, że cyklofosfamid jest zazwyczaj stosowany w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia.
------------------------	--	--	---

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Epidemiologia

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

Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii. [Zawilska 2009] Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet. [Szczeklik 2013]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [redacted], ośrodki biorące udział w opracowaniu rejestru PLATE włączyły 3230 pacjentów/rok, w tym było 4% pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii – **160 osób**. Poza rejestrem PLATE brak bardziej szczegółowych danych.

[Źródło: stanowisko prof. [redacted]]

Etiologia i patogeneza

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

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

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

Obraz kliniczny

Istnieje duża różnorodność manifestacji klinicznej ITP u dorosłych. Może się rozpocząć ostro lub mieć charakter przewlekły. W zależności od czasu trwania ITP klasyfikuje się jako: nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą 3-12 miesięcy) lub przewlekłą (trwającą ≥ 12 miesięcy). Objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienie miesiączkowe u kobiet albo tylko wybroczyny skórne oraz zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych. Wybroczyny są zwykle umiejscowione na błonach śluzowych i na dalszych częściach kończyn. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko. [Szczeklik 2013]

Diagnostyka

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

Leczenie i cele leczenia

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

Algorytm postępowania leczniczego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Schemat postępowania leczniczego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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

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

Przebieg naturalny

Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowozdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób. Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $>150\ 000/\mu\text{l}$) w czasie średnio 43 miesiące, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $>50\ 000/\mu\text{l}$, bez objawów krwotocznych. Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji. [Zawilska 2009]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna**2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej****Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych**

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Nplate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, kod EAN: 5909990766994
Substancja czynna	romiplostym (romiplostim)
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Cząsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny. Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

[Źródło: ChPL Nplate]

2.5.2. Status rejestracyjny**Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

Procedura rejestracyjna	centralna						
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 i 2. 6 luty 2009 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/08/497/005)						
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych chorych, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia.						
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne. Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 µg/kg mc., z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia. <table border="1" data-bbox="491 1899 1445 2080"> <tr> <td>Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:</td> <td>Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg</td> </tr> <tr> <td>Otrzymana objętość:</td> <td>Dawka w µg x $\frac{1\ \text{ml}}{500\ \mu\text{g}}$ = objętość do wstrzyknięcia w ml</td> </tr> <tr> <td>Przykład:</td> <td>Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o ma-</td> </tr> </table>	Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg	Otrzymana objętość:	Dawka w µg x $\frac{1\ \text{ml}}{500\ \mu\text{g}}$ = objętość do wstrzyknięcia w ml	Przykład:	Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o ma-
Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg						
Otrzymana objętość:	Dawka w µg x $\frac{1\ \text{ml}}{500\ \mu\text{g}}$ = objętość do wstrzyknięcia w ml						
Przykład:	Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o ma-						

	<p>się ciała 75 kg wynosi 1 µg/kg mc. Indywidualna dawka dla pacjenta = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg. Odpowiednia objętość roztworu Nplate, którą należy wstrzyknąć = 75 µg x [1 ml / 500 µg] = 0,15 ml.</p> <p>* Przy obliczaniu dawki romiplostymu należy wziąć pod uwagę zawsze masę ciała pacjenta na początku leczenia. Późniejsze dostosowania dawki są dokonywane tylko na podstawie zmian w liczbie płytek krwi i polegają na zwiększeniu o 1 µg/kg mc. (informacje na temat dostosowywania dawki w tabeli poniżej).</p> <p>Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 µg/kg mc.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba płytek krwi</th> <th>Dostosowanie dawki lub inne działania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 000/μl</td> <td>Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>> 150 000/μl w ciągu dwóch kolejnych tygodni</td> <td>Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.</td> </tr> <tr> <td>> 250 000/μl w ciągu dwóch kolejnych tygodni</td> <td>Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10⁹/l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg mc.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10⁹/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10⁹/l) lub przerywa leczenie (400 x 10⁹/l) według oceny lekarza.</p>	Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania	< 50 000/ μ l	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.	> 150 000/ μ l w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.	> 250 000/ μ l w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10 ⁹ /l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg mc.
Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania								
< 50 000/ μ l	Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.								
> 150 000/ μ l w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 µg/kg mc.								
> 250 000/ μ l w ciągu dwóch kolejnych tygodni	Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10 ⁹ /l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 µg/kg mc.								
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie drugiego rzutu ITP u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.								
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na romiplostym lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.								
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK - w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (EU/3/05/283)								

[Źródło: ChPL Nplate, <http://www.ema.europa.eu/ema/>]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie romiplostymu do obrotu na terenie USA dn. 22 sierpnia 2008 r. Pozwolenie obejmowało także stosowanie romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat; rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); sterydooporność wymagająca splenektomii; utrzymywanie się lub nawrót małopłytkowości pomimo wykonania splenektomii. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie aktywności AIAT, oznaczenie aktywności AspAT, oznaczenie stężenia bilirubiny.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na romiplostym, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>E. coli</i>; zaburzenia czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej; brak odpowiedzi na leczenie pomimo stosowania romiplostymu w maksymalnej dawce (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) przez okres 4 tygodni.
Dawkowanie i sposób podawania	<ol style="list-style-type: none"> początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podawana raz w tygodniu - z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia; dostosowywanie dawki, sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w sytuacjach szczególnych według zasad określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie bez dostosowywania dawki): <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.

[Źródło: program lekowy uzgodniony]

W tabeli poniżej przedstawiono różnice między wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla romi-

plostymu oraz wcześniej ocenianym uzgodnionym programem lekowym dla eltrombopagu.

Tabela 8. Różnice między uzgodnionymi programami lekowymi dla wnioskowanego romiplostymu oraz wcześniej ocenianego eltrombopagu

	uzgodniony program lekowy dla romiplostymu	uzgodniony program lekowy dla eltrombopagu
Nazwa programu	Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)	Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat; rozpoznanie: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP); sterydooporność wymagająca splenektomii; utrzymywanie się lub nawrót małopłytkowości pomimo wykonania splenektomii. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	
	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie aktywności AIAT, oznaczenie aktywności AspAT, oznaczenie stężenia bilirubiny. morfologia krwi z rozmazem; parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita); badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; rutynowe badanie okulistyczne. 	
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na romiplostym, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z <i>E. coli</i>; zaburzenia czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba że przewidywane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej; brak odpowiedzi na leczenie pomimo stosowania romiplostymu w maksymalnej dawce (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) przez okres 4 tygodni. 	<ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą; zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5; brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 tygodnie;

		<ol style="list-style-type: none"> 4. zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy [ULN]) w przypadkach gdy przekroczenie normy: <ol style="list-style-type: none"> a. będzie narastać albo b. będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni, albo c. będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo d. będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby; 5. ciąża i karmienie piersią.
Dawkowanie i sposób podawania	<ol style="list-style-type: none"> 1. początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podawana raz w tygodniu - z uwzględnieniem masy ciała pacjenta na początku leczenia; 2. dostosowywanie dawki, sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w sytuacjach szczególnych według zasad określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę; 2. dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie bez dostosowywania dawki): <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, 2. badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, b. wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita), 2. badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek: <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane co 1 miesiąc: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, - parametry czynności wątroby (AspAT, AIAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita); 3. badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii: <ol style="list-style-type: none"> a. biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; 4. badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a. wykonywane dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem; 5. badanie wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a. okresowa kontrola okulistyczna.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

[uzgodniony program lekowy dla romiplostymu, uzgodniony program lekowy dla eltrombopagu]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 4-5 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną z wykonaną splenektomią.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network, GIN [<http://www.g-i-n.net/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Australian Government Department of Health - Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS [<http://www.pbs.gov.au/>];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE [<http://www.kce.fgov.be/>];
 - New Zealand Guidelines Group, NZGG [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
 - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners, RACGP [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy, IRF [<http://www.irf.dk/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, ICSI [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - Association of Scientific Medical Societies (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), AWMF [<http://www.awmf.org/>];
 - Health Canada, HC [<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem małopłytkowości:
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH [<http://www.isth.org/>];
 - The American Society of Hematology, ASH [<http://www.hematology.org/>];
 - The British Committee for Standards in Haematology, BCSH [<http://www.bcsghguidelines.com/>];
 - International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies, IPOPI [<http://www.ipopi.org/>];
 - Platelet Disorder Support Association, PDSA [<http://pdsa.org/>];
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO [<https://www.dgho-onkopedia.de/>];
 - European Hematology Association, EHA [<http://www.ehaweb.org/>];
 - International Society for Experimental Hematology, ISEH [<http://www.iseh.org/>];
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT [<http://pthit.pl/>].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii. **We wszystkich znalezionych rekomendacjach Nplate (romiplostym) jest zalecany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu.**

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT 2010	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag)
Stany Zjednoczone	Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ 2011	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
	The American Society of Hematology, ASH 2011	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO 2013	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2013, 2014	Nplate (romiplostym) Revolade (eltrombopag)
Francja	Prescrire International 2010	Zalecany jest Nplate (romiplostym). Revolade (eltrombopag) jest określony jako nie bardziej skuteczny niż romiplostym, a niosący za sobą większe ryzyko zdarzeń niepożądanych i możliwych interakcji z innymi lekami.
	Haute Autorite de Sante, HAS 2009, 2010	Nplate (romiplostym) Revolade (eltrombopag)
Kanada	Health Canada, HC 2009, 2011	Nplate (romiplostym) Revolade (eltrombopag)
Europa	International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH 2012	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) MabThera (rytuksymab) (zastosowanie off-label)
Świat	International Consensus Report, ICR 2010	Antagoniści TPO-R: Nplate (romiplostym) i Revolade (eltrombopag) Immunosupresja (cyklofosfamid, azatiopryna, danazol)

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii wszystkie stosowane metody leczenia wykazują ograniczoną skuteczność i powodują znaczące działania uboczne. Stosuje się następujące leki: danazol, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, rytuksymab.</p> <p>W krwawieniach zagrażających życiu: dożylna immunoglobulina, duże dawki metyloprednizolonu, toczenia koncentratu płytek, rekombinowany czynnik VII (NovoSeven).</p> <p>W najbardziej opornych przypadkach: chemioterapia skojarzona (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), winkrystyna z azatiopryną lub etopozydem, alemtuzumab (Campath - 1H), przeszczepienie komórek krwiotwórczych.</p>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Leczenie romiplostymem może zastąpić terapię opornej ITP lekami immunosupresyjnymi (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, rytuksymab, alemtuzumab), danazolem, a także wyeliminować konieczność toczenia koncentratu płytek krwi i rekombinowanego czynnika VII (NovoSeven).
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Nie znam prac oceniających koszty leczenia opornych postaci ITP. Większość z wymienionych wyżej metod jest prawdopodobnie tańsza w porównaniu z terapią romiplostymem, ale żadna z nich nie wykazuje porównywalnej z romiplostymem skuteczności, a także bezpieczeństwa w opornych postaciach ITP.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Skuteczność wyżej wymienionych metod leczenia nie przekracza 30%. Nie znam prac porównujących różnorodne metody leczenia opornej postaci ITP po splenektomii (choroba rzadka).
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Aktualne międzynarodowe wytyczne przewidują stosowanie agonistów receptora trombo-poetyny (romiplostym, eltrombopag) w II linii leczenia ITP metodami zachowawczymi i w III linii leczenia u chorych po nieskutecznej splenektomii. Aktualne polskie wytyczne opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów zalecają stosowanie eltrombopagu albo romiplostymu u dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii.

[Źródło: opinie ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Revolade (eltrombopag)	- rekomendowany w polskich i zagranicznych rekomendacjach - „pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTM z 2012 r., co wskazuje, że w przyszłości może być on refundowaną opcją terapeutyczną”.	Wybór zasadny. Lek zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i zalecany przez wytyczne organizacji międzynarodowych, w tym polskie. Lek stosowany powszechnie w praktyce klinicznej w Europie i Ameryce Płn. W Polsce nier refundowany, ale pozytywnie zarekomendowany przez AOTM.
brak zastosowania stałej terapii zwiększającej liczbę płytek krwi a jedynie podawanie doraźnego leczenia ratującego w razie potrzeby	- „zgodnie z opisem przedstawionym w polskich wytycznych klinicznych, przed wprowadzeniem do leczenia agonistów receptora TPO chorzy bez poważnych krwawień nawet z liczbą płytek $10 \times 10^9/l$ byli często pozostawiani bez leczenia”.	Brak uwag.
Campath-1H	Wykluczenie tych potencjalnych komparatorów autorzy AKL wnioskodawcy uzasadnili następująco:	Brak uwag.
allo-HSCT	„zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi ich toksyczność jest duża a dowody na ich skuteczność są ograniczone”.	

[opracowanie własne AOTM na podstawie AKL Wnioskodawcy]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Podczas przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego medycznych baz danych (data wyszukiwania: 09.10.2013 r.), zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej substancji czynnej romiplostym, stosowanej w populacji dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (Cersosimo 2009, Cooper 2012, Ipema 2009, Keating 2012, Lam 2010).

W dniu 07.07.2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo romiplostymu w leczeniu dorosłych chorych na ITP, poddanych uprzednio splenektomii. Przeszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library oraz CRD. Poza włączonymi do AKL Wnioskodawcy, nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów wtórnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu (kryteria włączenia i wykluczenia opisano w Rozdz. 3.3.1.2.).

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

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną romiplostymu w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Cersosimo 2009 uwzględniono w AW Wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena mechanizmu działania, farmakologii, aktywności klinicznej i zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia romiplostymem wśród pacjentów chorych na przewlekłą ITP; Synteza wyników: jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 2000-1.06.2009 (przeszukano bazy MEDLINE, Google Scholar, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science); 2000-2008 (przeszukano abstrakty konferencyjne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego).</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłą ITP; Interwencja: romiplostym; Komparator: nie sprecyzowano; Punkty końcowe: nie zdefiniowano; Metodyka: badania kliniczne oraz przeglądy terapeutyczne; Inne: tylko publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 6 badań – 3 RCT I fazy, 2 RCT I/II, 2 RCT III fazy (opisane łącznie w jednej publikacji, opisane jako jedna próba kliniczna); Wnioski autorów przeglądu: Informacje zgromadzone w ramach przeglądu świadczą o długotrwałych efektach leczenia uzyskiwanych przez pacjentów chorych na ITP, którzy leczeni byli romiplostymem. ROM uznano za dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną.</p>
<p>Cooper 2012 uwzględniono w AW Wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Cel: porównanie pośrednie metodą bayesowską efektywności agonistów receptora trombopoetyny – romiplostymu i eltrombopagu w zakresie zwiększania liczby płytek krwi oraz zestawienie z wynikami pochodzącymi z porównań nie-bayesowskich; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do lutego 2010 (przeszukano bazy MEDLINE, MEDLINE In Process, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS EED, NHS HTA, Science Citation Index, BIOSIS Previews); dodatkowe wyszukiwanie: październik 2010; ponadto poszukiwano abstraktów konferencyjnych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) oraz Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego z lat 2007-09.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ITP; Interwencja: romiplostym lub eltrombopag; Komparator: placebo; Punkty końcowe: związane z odpowiedzią płytkową; Metodyka: podwójnie zaślepienie RCT porównujące romiplostym lub eltrombopag z placebo w leczeniu ITP, trwające co najmniej 24 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT – 2 dotyczące ROM oraz 1 dotyczące ELT; Kluczowe wyniki: Wyniki porównania pośredniego sugerują, że romiplostym istotnie statystycznie zwiększa całkowitą odpowiedź płytkową w porównaniu do eltrombopagu, gdzie: OR ELT vs. ROM: 0,11 (95% CI: 0,02; 0,66). Bayesowskie prawdopodobieństwo wtórne dla uzyskania odpowiedzi całkowitej mieściło się w przedziale 0,01- 0,05 dla wszystkich analiz. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami w zakresie trwałej odpowiedzi płytkowej, jednakże uzyskane wyniki faworyzują romiplostym (OR: 0,15 (95% CI: 0,01; 1,88)), a prawdopodobieństwo wtórne uzyskania tego punktu końcowego mieści się w przedziale 0,08-0,40. Wyniki uzyskane z poszczególnych prób określono jako spójne; Wnioski autorów przeglądu: Metaregresja bayesowska dostarcza porównywalnych wyników do innych metod porównania pośredniego. Może być ona uznawana za obiektywną, ze względu na uwzględnienie wszystkich dostępnych danych do jednego modelu, co przekłada się na wartość niepewności parametrów.</p>
<p>Lam 2010 uwzględniono w AW Wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa dwóch nowych receptorów agonistów TPO: romiplostymu i eltrombopagu, w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną;</p>	<p>Populacja: dorośli chorzy na pierwotną małopłytkowość immunologiczną; Interwencja: romiplostym lub eltrombopag; Komparator: nie sprecyzowano;</p>	<p>Włączone badania: badania dotyczące ROM – 3 RCT I fazy, 1 RCT 1/2 fazy, 1 RCT II fazy, 2 RCT III fazy, 1 nRCT z grupą kontrolną, 4 badania jednoramienne lub poświęcone ustaleniu dawki ROM; Wnioski autorów przeglądu: Dopóki nie zostanie zdefiniowana rola TPO w leczeniu przewlekłego ITP na podstawie więk-</p>

	<p>Synteza wyników: jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-marzec 2009 (przeszukano bazę MEDLINE); przeprowadzono także przegląd spisu piśmiennictwa włączonych do analizy publikacji, uwzględniano informacje z ulotek produktów, materiały uzyskane od podmiotów odpowiedzialnych dla przedmiotowych substancji oraz abstrakty z konferencji hematologicznych i onkologicznych).</p>	<p>Punkty końcowe: nie zdefiniowano;</p> <p>Metodyka: opublikowane RCT I-III fazy, materiały uzyskane od podmiotów odpowiedzialnych dla przedmiotowych substancji oraz abstrakty z konferencji hematologicznych i onkologicznych.</p>	<p>szej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa terapii pochodzących z długoterminowych badań typu <i>follow up</i>, a także badań porównawczych z innymi aktywnymi komparatorami, zarówno ROM jak i ELT powinny być przeznaczone wyłącznie dla pacjentów z nawrotową lub oporną na standardowe leczenie postacią ITP.</p>
<p>Ipema 2009 uwzględniono w AW wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu, pierwszego leku zatwierdzonego w leczeniu pacjentów z ITP;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-styczeń 2009 (baza MEDLINE); 1970-styczeń 2009 (International Pharmaceutical Abstracts).</p>	<p>Populacja: pacjenci z ITP;</p> <p>Interwencja: romiplostym;</p> <p>Komparator: nie sprecyzowano;</p> <p>Punkty końcowe: nie zdefiniowano;</p> <p>Metodyka: badania kliniczne oraz opracowania dotyczące farmakokinetyki;</p> <p>Inne: tylko artykuły w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT, 1 RCT jednoramienne;</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Romiplostym jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów opornych na inne rodzaje leczenia, w tym na splenektomię. Odnotowano istotny statystycznie i klinicznie wzrost liczby płytek krwi w porównaniu do placebo oraz spadek zapotrzebowania na terapię wspomagającą. Efekty są widoczne, jednakże przejściowe – parametry wracają do poziomu wyjściowego w momencie zaprzestania leczenia.</p>
<p>Keating 2012 uwzględniono w AW wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: ocena zastosowania romiplostymu w leczeniu małopłytkowości immunologicznej;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1996–23 stycznia 2012 (przeszukano m.in. bazy MEDLINE oraz EMBASE oraz spis literatury opublikowanych badań, rejestry badań klinicznych, strony internetowe, w tym strony producenta; uzyskano również nieopublikowane dane od producenta leku).</p>	<p>Populacja: pacjenci z małopłytkowością immunologiczną;</p> <p>Interwencja: romiplostym;</p> <p>Punkty końcowe: nie zdefiniowano;</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z poprawnie zaprojektowaną metodologią (jeśli dostępne) oraz dane dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki.</p>	<p>Włączone badania: Brak opisu wyników przeglądu przeprowadzonego przez autorów publikacji; część dotycząca efektywności klinicznej zawiera dane pochodzące m.in. z 3 RCT III fazy, 1 RCT fazy IIIb, 2 badań z przedłużonym okresem obserwacji oraz obserwacyjnych);</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Romiplostym jest skuteczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia dorosłych chorych na ITP. Podskórnym podawany ROM wykazał większą efektywność w porównaniu do placebo, zarówno w grupie pacjentów po splenektomii jak i bez splenektomii, w zakresie długotrwałej odpowiedzi płytkowej i/lub liczby tygodni z trwającą odpowiedzią płytkową. Długotrwała terapia ROM skutkowała stabilizacją liczby płytek na pożądanym poziomie. Jednocześnie istnieje potrzeba uzyskania dodatkowych informacji dotyczących wzrostu poziomu retykuliny w szpiku kostnym. ROM uznano za dobrze tolerowany, przeważającą część zdarzeń niepożądanych była związana z występującą trombocytopenią. Podsumowując, podskórnym stosowany romiplostym uznano za wartościową substancję dla pacjentów z przewlekłą, nawrotową postacią ITP.</p>

Spośród pięciu zidentyfikowanych podczas wyszukiwania przeglądów, scharakteryzowanych w powyższej tabeli (Tabela 12), tylko jedna publikacja poddaje dostępne wyniki badań pierwotnych metaanalizie. Dane te dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptora TPO (ROM lub ELT), stosowanych wśród chorych na ITP (Cooper 2012). W publikacji tej skupiono się na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa ROM i ELT za pomocą metaregresji bayesowskiej. Celem przeglądu było określenie jej przydatności w syntezie ilościowej dowodów naukowych z zakresu leczenia ITP. Pozostałe publikacje (Cersosimo 2009, Lam 2010, Ipema 2009, Keating 2012) stanowią wyłącznie jakościową analizę wyników dostępnych badań, przeprowadzonych w populacji pacjentów chorych na ITP. W tej części AWA nie przedstawiono szczegółowych wyników pochodzących z wymienionych przeglądów, przytaczają one bowiem informacje z prób klinicznych, które w większości zostały szczegółowo omówione w dalszej części AWA (Rozdz. 3.3.2 i 3.3.3). Trzy z opisanych publikacji analizują efektywność kliniczną romiplostymu w porównaniu z placebo (Cersosimo 2009, Ipema 2009, Keating 2012), natomiast dwie pozostałe poddają ocenie romiplostym i eltrombopag (Cooper 2012, Lam 2010). Żaden ze zidentyfikowanych przeglądów nie zawęży analizowanej populacji wyłącznie do pacjentów po splenektomii, przedstawiono zatem łączne wnioski dla obydwu ocenianych grup. Jedyne autorzy publikacji Keating 2012 przeprowadzają odrębne wnioskowanie dla poszczególnych grup twierdząc, że ROM jest tak samo skuteczny w grupie pacjentów po przeprowadzonej splenektomii jak również wśród chorych, którzy nie zostali jej poddani. We wszystkich przeglądach, gdzie ROM był oceniany na podstawie RCT w porównaniu z PLC lub innych badań niższej jakości, stwierdzono wysoką skuteczność przedmiotowej substancji oraz bezpieczeństwo jej stosowania. Również przeglądy zestawiające wyniki porównania ROM i ELT określają przedmiotową substancję jako przynoszącą większe korzyści kliniczne od eltrombopagu w leczeniu pacjentów z przewlekłą ITP po nieskuteczności uprzednich metod terapeutycznych, w tym po splenektomii. Wg danych uzyskanych z metaregresji przeprowadzonej w publikacji Cooper 2012, pacjenci z grupy eltrombopagu mieli o 89% mniejszą szansę uzyskania odpowiedzi płytkowej niż grupa romiplostymu (**OR: 0,11 (95% CI: 0,02; 0,66)**) a także mniejszą szansę uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej (OR: 0,15 (95% CI: 0,01; 1,88 – wynik jest nieistotny statystycznie)).

Jednocześnie należy podkreślić, iż istnieje niewielka liczba wysokiej jakości dowodów naukowych, które dotyczą stosowania leków z grupy antagonistów receptora TPO w leczeniu ITP, w tym romiplostymu, który jest przedmiotem rozpatrywanego wniosku refundacyjnego. W związku z powyższym, większość dostępnych wtórnych dowodów naukowych oparta jest o powtarzające się dane, pochodzące z kilku prób klinicznych. Zidentyfikowane przeglądy charakteryzują się spójnym kierunkiem wnioskowania, świadczącym na korzyść romiplostymu.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna przedłożona przez Wnioskodawcę oparta została o dane pochodzące z odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego publikacji, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia. Wymieniony przegląd systematyczny przeprowadzono trzyetapowo:

- Wyszukiwanie wtórnych dowodów naukowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania romiplostymu (data wyszukiwania 09.10.2013 r.);
- Wyszukiwanie pierwotnych dowodów naukowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania romiplostymu w porównaniu bezpośrednim z komparatorami (data wyszukiwania 09.10.2013 r.);
- Wyszukiwanie dowodów naukowych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania eltrombopagu, służące do porównania pośredniego z romiplostymem (data wyszukiwania 28.10.2013 r.).

Identyfikacja prób klinicznych dostarczających informacji na temat powyższych porównań została oparta na przeszukaniu następujących baz informacji medycznej: MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto, w celu odnalezienia innych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych przeszukano bazę CRD. Przeszukano również rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*. Dodatkowo poszerzono zakres wyszukiwania o dowody dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii romiplostymem, gdzie przeszukano zasoby urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, tj. URPL, EMA oraz FDA. Identyfikacja

dowodów naukowych przebiegała również w oparciu o referencje publikacji włączonych po selekcji abstraktów.

Na każdym etapie selekcji zidentyfikowanych badań (w fazie selekcji na podstawie tytułów i abstraktów oraz pełnych tekstów) brało udział dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowano z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 07.07.2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo romiplostymu we wnioskowanej populacji, w języku polskim lub angielskim, w bazach MEDLINE (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia od października 2013 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu aktualizującym nie zidentyfikowano żadnej publikacji, która kwalifikuje się do włączenia do analizy, zarówno w ramach przeglądu badań wtórnych jak i pierwotnych.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono trzy schematy PICO, z których każdy dostosowany był do potrzeb jednego z trzech wymienionych w Rozdz. 3.3.1.1 rodzajów przeglądów (tj. przegląd badań wtórnych, badań pierwotnych oraz uzupełniający przegląd badań pierwotnych służący porównaniu pośredniemu). W zależności od rodzaju poszukiwanych danych wykorzystywano kryteria dotyczące wszystkich z uwzględnionych w tabeli poniżej parametrów (dla wyszukiwania publikacji z badań pierwotnych) lub podczas selekcji wykluczono kryterium komparatora (wyszukiwanie opracowań wtórnych). Podczas prowadzonego przeglądu, zarówno badań pierwotnych jak i wtórnych, nie stosowano ograniczeń względem ocenianych w badaniach punktów końcowych.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (idiopatyczną), u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.	<u>Dla badań pierwotnych:</u> Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie wykonano splenektomii. <u>Dla badań wtórnych:</u> Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. badania dotyczące dzieci.	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	Romiplostym, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Nplate.	Inna niż wymieniona.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Eltrombopag, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Revolade; Brak zastosowania stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego); Dowolny; w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie; Brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy oraz dodatkowych danych do bezpieczeństwa opublikowanych na stronach EMA, FDA i URPL. 	Nie zgodne z założeniami; w przypadku badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie stanowił kryterium wykluczenia.	Wybór komparatorów dokonany poprawnie, zgodnie z wymaganiami ustawowymi dla technologii niemających refundowanych komparatorów.
Punkty końcowe	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń.	Nie dotyczy.	-
Typ badań	<u>Dla badań pierwotnych:</u>	<u>Dla badań pierwotnych:</u>	-

	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramiennie, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ROM i ELT opublikowane na stronach EMA, FDA i URPL.</p> <p><u>Dla badań wtórnych:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p>	<p>Opracowania, opisy wtórne, opisy przypadków, opracowania przeglądowe, publikacje opublikowane jedynie jako abstrakty (w tym konferencyjne).</p> <p><u>Dla badań wtórnych:</u> Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.</p>	
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	-

Uzupełniający przegląd systematyczny przeprowadzony w celu identyfikacji badań pierwotnych, przydatnych do porównania pośredniego, oparto z kolei na strategii uwzględniającej zmodyfikowane kryteria włączenia i wykluczenia opisane w Tabeli 13. Interwencją badaną w poszukiwanych w tym celu dowodach naukowych był eltrombopag, stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Revolade (I). Jako komparator przyjęto placebo (C), które jest jedyną interwencją, z pomocą której możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego romiplostymu z eltrombopagiem (podczas głównego wyszukiwania zidentyfikowano tylko jedno RCT, gdzie populację docelową poddawano terapii ROM lub PLC – Kuter 2008). Poszukiwano randomizowanych badań eksperymentalnych z grupą kontrolną (S), w których punkty końcowe były tożsame z wynikami zdrowotnymi ocenianymi w próbie Kuter 2008 (O).

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Kuter 2008a¹ <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.	Rodzaj badania: prospektywne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS); Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: ROM: 2 pacjentów utraconych z obserwacji (zdarzenia niepożądane (1), wycofanie zgody (1)); PLC: 2 pacjentów utraconych z obserwacji (śmierć (2)); Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 35 ośrodków badawczych w USA i Europie; Okres leczenia: 24 tygodnie; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	ROM (romiplostym) w dawce początkowej 1µg/kg masy ciała/tydzień; vs. PLC (placebo) w dawce początkowej 1µg/kg masy ciała; By uzyskać założoną liczbę płytek krwi ($50 \times 10^9/l$ - $200 \times 10^9/l$), dawka mogła być zwiększana na podstawie następującego algorytmu: 2µg co tydzień, jeśli liczba płytek krwi $\leq 10 \times 10^9/l$ oraz 2µg co każde 2 tygodnie, jeśli $> 11 \times 10^9/l$. Kiedy liczba płytek krwi wzrastała do poziomu $50 \times 10^9/l$, wdrażano dawkowanie stabilizujące. Maksymalna dawka to 15µg/kg/tydzień.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat, • ITP, gdzie liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/L$ (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała $35 \times 10^9/L$), • brak choroby nowotworowej oraz chorób związanych z zaburzeniami szpiku kostnego, • stężenie kreatyniny $\leq 176,8$ µmol/l, stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ ULN oraz hemoglobiny ≥ 90 g/L, • pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP, • dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (KKS, AZA, DAN), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków, • ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 2 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania), <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono; <u>Liczebność grup (ITT/PP):</u> N=63/59 n=21/19 (ROM) n=42/40 (PLC)	<u>Pierwszorzędowy:</u> Długotrwała odpowiedź płytkowa; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tygodniowa odpowiedź płytkowa; • Przemijająca odpowiedź płytkowa; • Częstość całkowitej odpowiedzi płytkowej; • Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową; • Proporcja pacjentów wymagających leczenia ratunkowego; • Częstość występowania trwałej odpowiedzi płytkowej przy stabilnej dawce; • Bezpieczeństwo terapii.
Cheng 2011 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Rodzaj badania: prospektywne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;	ELT (eltrombopag) w dawce 50 mg/d + lokalnie przyjęte standardy opieki; vs. PLC (placebo) + lokalnie przyjęte standardy opieki;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat, • ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy, • Wyjściowa liczba płytek $\leq 30000/\mu L$, • Zakończone leczenie immunoglobulinami 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie ELT w porównaniu do PLC; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>

	<p>Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1, przeprowadzona ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby płytek krwi ($\leq 15\ 000/\mu\text{L}$) w zautomatyzowanym, interaktywnym telefonicznym systemie rozpoznawania głosu;</p> <p>Zaślepienie: potrójne zaślepienie (RAMOS);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ELT: 23 pacjentów utraconych z badania (zdarzenia niepożądane (13), decyzja pacjenta (4), utrata z obserwacji (3), brak skuteczności (1), brak zgodności z kryteriami włączenia (1), przyjęcie do szpitala – brak możliwości uczestnictwa w ocenie stanu zdrowia (1));</p> <p>PLC: 7 pacjentów utraconych z badania (zdarzenia niepożądane (4), decyzja pacjenta (2), liczba płytek krwi $> 30\ 000/\mu\text{L}$ (1)).</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 75 ośrodków w 23 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych.</p>	<p>Dawka leku była następnie dostosowywana indywidualnie, w zależności od odpowiedzi płytkowej. Zwiększenie dawki do 75 $\mu\text{g/d}$ możliwe było po 22 dniu, jeśli liczba płytek była mniejsza niż 50000/μl. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 200000/μl wymagano redukcji dawki do 25 mg/d. Leczenie było przerywane, jeśli liczba płytek przekroczyła 400000/μl płytek krwi, a następnie wznawiane, kiedy wartość spadała ponownie do 150000/μl.</p>	<p>co najmniej tydzień przed rozpoczęciem badania przy zmniejszającej się liczbie płytek krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> Splenektomia oraz leczenie rytuksymabem i cyklofosfamidem ukończone co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz leczenie romiplostymem zakończone wcześniej niż 30 dni przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu nad eltrombopagiem, Objawy infekcji HIV, Infekcja WZW-B lub WZW-C, Choroba układu krwionośnego lub arytmia, Choroba nowotworowa w wywiadzie, chemioterapia lub radioterapia, Zakrzepica żył w połączeniu z co najmniej jednym z czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia), <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N=197 n=135 (ELT) n= 62 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Średnia liczba płytek krwi; Proporcje pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w $\geq 75\%$ pomiarów, Średnia skumulowana liczba tygodni, podczas których trwała odpowiedź, Średnia maksymalna liczba tygodni ciągłej odpowiedzi, Objawy krwawienia, Redukcja stosowanych wyjściowo dawek leków stosowanych jako terapia wspomagająca, Zastosowanie leczenia ratunkowego, Długotrwała odpowiedź na leczenie (oceniana wyłącznie wśród populacji PP).
<p>Khellaf 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Henri Mondor University Hospital we współpracy z Amgen oraz Paris 12 Val de Marne University</p>	<p>Rodzaj badania: retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne;</p> <p>Opis metody randomizacji: brak randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 27 pacjentów (15 – niepowodzenie leczenia, 4 – śmierć, 3 – przygotowanie do zabiegu operacyjnego, 2 – spontaniczna częściowa odpowiedź, 2 – nietolerancja leczenia, 1 – skuteczna splenektomia);</p> <p>Skala NOS: 5;</p>	<p>ROM (romiplostym) w dawce początkowej 1$\mu\text{g/kg/tydzień}$. Dawkę leku dostosowywano następnie w zależności od poziomu odpowiedzi płytkowej. Maksymalna dawka ROM: 10 $\mu\text{g/kg/tydzień}$.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym ratunkowe).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 r.ż., ITP zdiagnozowana na podstawie kryteriów ASH, Przewlekła ITP, trwająca 3-12 mies., Niepowodzenie wcześniejszego leczenia kortykosteroidami i/lub IVIG, rytuksymabem, brak skuteczności splenektomii lub przeciwwskazania do przeprowadzenia splenektomii; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne potwierdzone jednostki chorobowe związane z występowaniem ITP (tj. wtórna 	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podstawowa odpowiedź płytkowa, Długotrwała odpowiedź płytkowa (po 2 latach), Długotrwała odpowiedź płytkowa, Korzyść kliniczna po 2 latach, Niepowodzenie leczenia, Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, zgony).

	<p>Skala NICE: 8/8; Klasyfikacja AOTM: IVa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, ośrodki we Francji (brak danych o liczbie); Okres obserwacji: 24 mies.; Podejście do testowania hipotezy: n.d.</p>		<p>ITP), np. HIV, HCV, zaburzenia tarczycy lub wątroby, zaburzenia limfoproliferacyjne, toczeń rumieniowaty w stopniu ≥ 4; Liczebność grupy: N=72</p>	
<p>Bussel 2009 (faza <i>extension</i> badań Kuter 2008 oraz Bussel 2006², Newland 2006³) Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: otwarte, jednoramiennie badanie eksperymentalne typu <i>extension</i> (przedłużona faza obserwacji); badanie w toku; Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: brak; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 31 pacjentów (wycofanie zgody (9), działania niepożądane (7), potrzeba alternatywnej terapii (3), śmierć (3), inne przyczyny (6), brak stosowania się do zaleceń (1), kryteria określone protokołem (1), decyzja badacza (1)); Skala NOS: 6; Skala NICE: 7/8; Klasyfikacja AOTM: IIC; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 36 ośrodków (USA, UE); Okres obserwacji: maksymalnie 156 tyg. (badanie niezakończony; data odcięcia dla wyników z publikacji – 13.07.2007); Podejście do testowania hipotezy: n.d.</p>	<p>ROM (romiplostym) raz w tygodniu w podaniu podskórnym w dawce początkowej zgodnej z otrzymywaną w poprzednim badaniu. Jeśli pacjent otrzymywał poprzednio placebo lub minęło więcej niż 24 tyg. od zakończenia wcześniejszej terapii, rozpoczął leczenie ROM dawką początkową 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz}$. Dostosowanie dawki oparte było na poziomie odpowiedzi płytkowej. Maksymalna dawka została ustalona na poziomie 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz}$., a następnie zredukowana do poziomu 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz}$. (ze względu na udowodniony w trakcie badania niski przyrost korzyści klinicznej wynikającej ze zwiększenia dawki leku powyżej tego poziomu). Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym leczenie ratunkowe).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie udziału we wcześniejszym badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, po uzgodnieniu leczenia ROM lub PLC; • do wcześniejszych badań włączani byli chorzy w wieku ≥ 18 r.ż., z trombocytopenią w przebiegu ITP, bez względu na wcześniejszą splenektomię lub jej brak; • płytki krwi $\leq 50 \times 10^9/\text{l}$; • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zaburzenia komórek macierzystych szpiku kostnego lub nowo zdiagnozowana aktywna choroba nowotworowa, stwierdzona od włączenia do pierwotnego badania dotyczącego ROM, • mniej niż 4 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leków alkilujących, • mniej niż 4 tyg. od zakończenia udziału w badaniu klinicznym dotyczącym jakiegokolwiek innego leku będącego w fazie badań; <p>Liczebność grupy: N=143</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź płytkowa; • bezpieczeństwo (częstość występowania zdarzeń niepożądanych).
<p>Gernsheimer 2010 (faza <i>extension</i> próby Kuter 2008) Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: otwarte, jednoramiennie badanie eksperymentalne typu <i>extension</i> (przedłużona faza obserwacji); Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: brak; Opis utraty chorych z badania: brak</p>	<p>ROM (romiplostym) raz w tygodniu w podaniu podskórnym w dawce początkowej zgodnej z otrzymywaną w poprzednim badaniu. Jeśli pacjent otrzymywał poprzednio placebo lub minęło więcej niż 24 tyg. od zakończenia wcześniejszej terapii, rozpo-</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie udziału we wcześniejszym badaniu III fazy dotyczącym ROM w leczeniu ITP; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia szpiku kostnego lub inne nowe, aktywne zmiany nowotworowe 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienie i zaburzenia krzepnięcia krwi (punkty końcowe ustalone i analizowane <i>post-hoc</i>, gdzie łączono historię pacjenta, w tym poziom płytek krwi,

	<p>danych; Skala NOS: 6; Skala NICE: 7/8; Klasyfikacja AOTM: IIC; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, brak danych o liczbie ośrodków⁴; Okres obserwacji: maksymalnie 3 lata (data odcięcia dla wyników z publikacji – lipiec 2008); Podejście do testowania hipotezy: n.d.</p>	<p>czynął leczenie ROM dawką początkową 1 µg/kg/tydz. Dostosowanie dawki oparte było na poziomie odpowiedzi płytkowej. Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym leczenie ratunkowe).</p>	<p>zdiagnozowane po zakończeniu udziału w poprzedniej próbie klinicznej; <ul style="list-style-type: none"> Leczenie lekami alkilującymi w ciągu 4 tygodni przed wizytą kwalifikującą do przedłużonego badania; Liczebność populacji: N=101 (≤ 24 tyg.) – populacja ITT N=93 (≤ 24 do ≤ 48 tyg.) N=82 (≤ 48 do ≤ 72 tyg.) N=78 (< 72 do ≤ 96 tyg.) N=66 (< 96 do ≤ 120 tyg.) N=34 (>120 tyg.)</p>	<p>z wystąpieniem danego zdarzenia).</p>
<p>Kuter 2013 (faza <i>extension</i> prób Kuter 2008, Busse 2006, Newland 2006) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: otwarte, długookresowe, jednoramienne badanie typu <i>extension</i> (przedłużona faza obserwacji); Opis metody randomizacji: n.d. Zaślepienie: brak; Opis utraty chorych z badania: Z badania utracono 91 pacjentów (wycofanie zgody na udział w badaniu (25), zgon (15), zdarzenia niepożądane (11), alternatywna terapia (11), decyzja administracyjna (7), podanie leku niezgodne z protokołem badania (3), kryteria określone protokołem (3), utracenie z obserwacji (3), ciąża (1), rozbieżności w protokole (1), inne powody (11)); Skala NOS: 6; Skala NICE: 7/8; Klasyfikacja AOTM: IIC; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 36 ośrodków (USA, Kanada, Europa, Australia); Okres obserwacji: maksymalnie 277 tygodni (średnio 110 tyg.); Podejście do testowania hipotezy: n.d.</p>	<p>ROM (romiplostym) raz w tygodniu w podaniu podskórnym w dawce początkowej zgodnej z otrzymaną w poprzednim badaniu. Jeśli pacjent otrzymywał poprzednio placebo lub minęło więcej niż 24 tyg. od zakończenia wcześniejszej terapii, rozpoczął leczenie ROM dawką początkową 1 µg/kg/tydz. Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania przyjmowali dawkę wyższą niż 10 µg/kg/tydz. mogli kontynuować leczenie przyjmując aktualną, wyższą dawkę. Pacjentów włączano w czterech kohortach, z których każda różniła się maksymalną dozwoloną dawką leku i/lub liczbą płytek wymaganą podczas kwalifikacji do badania.</p>	<p>Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci, którzy ukończyli udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym ROM w leczeniu ITP, niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni ROM czy PLC; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia szpiku kostnego lub inne nowe, aktywne zmiany nowotworowe zdiagnozowane po zakończeniu udziału w poprzedniej próbie klinicznej; Uczestnictwo w innym badaniu nad ROM lub inną substancją lub terapia lekami alkilującymi, które zakończyły się później niż 4 tygodnie przed włączeniem do przedmiotowego badania; Liczebność populacji (ITT/mITT/PP): N=292/291/200</p>	<p>Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Poziom liczby płytek krwi, Inne niż ROM schematy leczenia ITP, Zdarzenia niepożądane. </p>

⁴Publikacja Kuter 2008 opisuje wyniki dla dwóch prób klinicznych, badających dwie różne populacje: Kuter 2008a to próba, w której badano pacjentów po splenektomii (populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym), natomiast Kuter 2008b przedstawia wyniki dla pacjentów bez przeprowadzonej uprzednio splenektomii (populacja niezgodna z wnioskiem refundacyjnym);

w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie informacje dla próby Kuter 2008a; ² próba Bussel 2006 została wyłączona z analizy ze względu na brak wyodrębnionych wyników efektywności klinicznej dla chorych po splenektomii; ³ próba Newland 2006 została wyłączona z analizy ze względu na niewłaściwą metodykę badania; ⁴ sugerując się projektem badań, których próba Gernsheimer 2009 jest kontynuacją, pacjenci byli rozlokowani w wielu ośrodkach badawczych;

[Źródło: opracowanie własne]

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy		Badanie		
		Kuter 2008a (RCT)	Cheng 2011 (RCT)	Khellaf 2011 (badanie obserwacyjne)
Jakość życia ¹	definicja	ocena na podstawie kwestionariusza ITP-PAQ oraz EQ-5D	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w momencie rozpoczęcia badania oraz po 4, 12 i 24 tyg.		
Odpowiedź płytkowa	definicja	uzyskanie liczby płytek w zakresie $50 \times 10^9 - 200 \times 10^9/l$	uzyskanie liczby płytek w zakresie $50 \times 10^9 - 400 \times 10^9/l$	liczba płytek większa niż $50 \times 10^9/L$
Długotrwała odpowiedź płytkowa	definicja	uzyskanie ≥ 6 tygodniowych odpowiedzi płytkowych trwających tydzień w ciągu ostatnich 8 tygodni obserwacji, przy braku uprzedniego zastosowania terapii ratunkowej	osiągnięcie odpowiedzi płytkowej w ≥ 6 tygodniach z ostatnich 8 tygodni leczenia, przy braku uprzedniego zastosowania terapii ratunkowej	uzyskanie utrzymującej się odpowiedzi oraz korzyści klinicznej po 2 latach
	moment oceny	oceniana podczas ostatnich 8 tygodni leczenia	oceniana podczas ostatnich 8 tygodni leczenia	2 lata (96 tyg.)
Utrzymująca się odpowiedź płytkowa po 2 latach	definicja	nie oceniano	nie oceniano	długotrwała odpowiedź płytkowa po 2 latach: liczba płytek większa niż $50 \times 10^9/l$ w ≥ 2 z 3 ostatnich ocen poziomu płytek w 22, 23 i 24 mies. leczenia, niezależnie od dalszego podawania ROM
	moment oceny			w 88, 92 i 96 tyg.
Tygodniowa odpowiedź płytkowa	definicja	liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ w cotygodniowym pomiarze kontrolnym	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w ciągu 24 tyg.		
Przemijająca odpowiedź płytkowa	definicja	uzyskanie ≥ 4 tygodniowych odpowiedzi płytkowych bez uzyskania długotrwałej odpowiedzi płytkowej	odpowiedź płytkowa trwająca nieprzerwanie przez co najmniej 4 tygodnie ²	nie oceniano
	moment oceny	od 2. do 25. tyg.		
Odpowiedź płytkowa ogółem	definicja	długotrwała odpowiedź płytkowa oraz przemijająca odpowiedź płytkowa łącznie	długotrwała odpowiedź płytkowa oraz przemijająca odpowiedź płytkowa łącznie,	nie oceniano

	moment oceny	od 2. do 25. tyg.	gdzie liczba płytek mieści się w zakresie $50 \times 10^9 - 400 \times 10^9/l^2$	
			w ciągu 26 tyg.	
Podstawowa odpowiedź płytkowa	definicja	nie oceniano	nie oceniano	liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$ z co najmniej podwojeniem wartości wyjściowej bez zastosowania interwencji ratunkowej w okresie ostatnich 8 tyg.
	moment oceny			w ciągu 106 tyg.
Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową	definicja	liczba tygodni, podczas których wystąpiła odpowiedź płytkowa	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w ciągu 24 tyg.		
Proporcja pacjentów wymagających leczenia ratunkowego	definicja	brak definicji	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w ciągu 24 tyg.		
Częstość występowania trwałej odpowiedzi płytkowej przy stabilnej dawce	definicja	dawka utrzymana na poziomie $\pm 1 \mu g/kg$	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w ciągu 24 tyg.		
Zmiany w stosowaniu leczenia wspomagającego	definicja	redukcja dawki bądź zaprzestanie stosowania terapii kortykosteroidami, azatiopryną i/lub danazolem	nie oceniano	nie oceniano
	moment oceny	w ciągu pierwszych 12 tyg.		
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii	definicja	-	-	-
	moment oceny	po 24 tyg.	26 tyg.	co najmniej co 1 miesiąc w ciągu 104 tyg.
Niepowodzenie leczenia	definicja	nie oceniano	nie oceniano	liczba płytek krwi $\leq 20 \times 10^9/l$ nieprzerwanie przez 4 kolejne tygodnie przy najwyższej zalecanej dawce, poważnym krwawieniu lub potrzebie zmiany terapii
	moment oceny			w 104 tyg.

Korzyść kliniczna po 2 latach	definicja	nie oceniano	nie oceniano	zmniejszona dawka lub całkowite wycofanie leczenia wspomagającego i/lub zmniejszone krwawienie bez zastosowania leczenia ratunkowego
	moment oceny			po 2 latach (96 tyg.)

¹ wyniki dotyczące jakości życia z próby Kuter 2008 dostępne są w odrębnej publikacji – George 2008; ² definicja zaczerpnięta z publikacji GSK 2010.

[Źródło: opracowanie własne]

Autorzy badań stanowiących przedłużenie okresu obserwacji pacjentów biorących wcześniej udział w RCT (fazy *extension*), tj. Bussel 2009, Gernsheimer 2010 oraz Kuter 2013, skupili się na analizie bezpieczeństwa stosowania ROM. Większa uwaga poświęcona punktom końcowym z tego zakresu powoduje, że w wymienionych publikacjach brak jest rozwiniętych definicji punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną. Jest to powód, dla którego nie zostały one uwzględnione w powyższej tabeli (Tabela 15). Jedyna definicja podana w badaniu Bussel 2009 dotyczy odpowiedzi płytkowej, tj: liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ uzyskana w pomiarze wykonywanym w ramach cotygodniowej wizyty kontrolnej, przy jednoczesnym podwojeniu wartości liczby płytek względem wartości początkowej oraz przy braku zastosowania terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 8 tygodni. W próbie Kuter 2013 ww. punkt końcowy zdefiniowano jako liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$.

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/ kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
ITP-PAQ (Immune Thrombocytopenic Purpura – Patient Assessment Questionnaire)	Kwestionariusz skonstruowany dla dorosłych chorych na ITP. Kwestionariusz składa się z 44 pytań, zorganizowanych w 10 skal, mierzących zdrowie fizyczne (skala objawowa, uciążliwości, zmęczenia i aktywności), zdrowie emocjonalne (skale lęku i zdrowia psychicznego), aktywność zawodową, aktywność społeczną, zdrowie reprodukcyjne kobiet (menstruacja i płodność) oraz ogólną jakość życia. Pytania zostały zaprojektowane by zmierzyć uczucia takie jak lęk przed krwawieniem lub hospitalizacją i niedogodności związane z objawami ITP oraz zbadać ograniczenia fizyczne, społeczne i zawodowe wynikające z objawów ITP lub działań niepożądanych związanych z leczeniem. Oceny skal zostały znormalizowane od 0 do 100, gdzie wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia. Chorzy oceniali się samodzielnie za pomocą tego kwestionariusza na początku badania (przed podawaniem ROM lub PLC) oraz w 4., 12. i 24. tygodniu badania. Chorzy w momencie oceny nie znali swoich wyników dotyczących liczby płytek krwi.
EQ-5D (Euro – Quality of Life Questionnaire)	Kwestionariusz ten stosowany jest u osób powyżej 12. roku życia. Jego ideą jest analiza stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort. Kwestionariusz podzielony jest na dwie części. Pierwsza opiera się na wyżej wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQ Index), natomiast druga zawiera skalę VAS (VAS, <i>Visual Analogue Scale</i>), na której respondent ocenia swój stan zdrowia (EQ-VAS).

[Źródło: George 2008, Klak 2012]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki dotyczące efektywności klinicznej romiplostymu przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z dwóch randomizowanych badań klinicznych, jednego retrospektywnego badania obserwacyjnego oraz trzech otwartych, jednoramiennych badań eksperymentalnych.

Bezpośrednie porównanie romiplostymu z dowolnym komparatorem w populacji pacjentów po splenektomii z przewlekłym ITP było możliwe wyłącznie względem placebo. Do AKL Wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy Kuter 2008a, w którym przeprowadzono rzeczowe porównanie. Badanie to opisano w publikacji Kuter 2008, w której przedstawiono również wyniki dla próby Kuter 2008b. Próby te były zaprojektowane w identyczny sposób, różniąc się jedynie charakterystyką badanych populacji (Kuter 2008a to próba, w której leczeni byli pacjenci po przeprowadzonej splenektomii, natomiast Kuter 2008b poddaje badaniu chorych, u których nie wykonano splenektomii). Badanie zostało ocenione na 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Randomizację do grup ROM i PLC przeprowadzono w proporcji 2:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Wyniki eksperymentu przedstawiono dla populacji, która ukończyła okres obserwacji (populacja *per protocol*). Podczas badania testowano hipotezę o wyższości analizowanego leku nad placebo (hipoteza *superiority*). Dawka początkowa leku wynosiła dla wszystkich pacjentów z ramienia ROM $1\mu\text{g/kg mc.}$ stosowaną podskórną raz w tygodniu i była stopniowo zwiększana wg ustalonego algorytmu. Maksymalna dawka leku została określona na poziomie $15\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

W obliczu braku dowodów naukowych dostarczających danych dla porównania romiplostymu z jego bezpośrednim komparatorem - eltrombopagiem, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, do AKL Wnioskodawcy włączono randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, Cheng 2011. Próba ta jest dwuramiennym badaniem, porównującym eltrombopag z placebo w populacji pacjentów z przewlekłą ITP, poddanych splenektomii lub bez jej przeprowadzania. Jakość badania oceniono na 4 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Jeden punkt został odebrany z powodu braku opisu metody zaślepienia. Alokację pacjentów do poszczególnych ramion ELT i PLC przeprowadzono ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu płytek krwi w stosunku 2:1 za pomocą zautomatyzowanego, interaktywnego telefonicznego systemu rozpoznawania głosu. Wyniki badania przedstawiono dla populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), z odrębnym zestawieniem wyników dla pacjentów po przebytej splenektomii w przypadku wybranych punktów końcowych. Nie sprecyzowano rodzaju testowanej hipotezy badawczej, jednakże projekt badania sugeruje hipotezę o wyższości analizowanego leku nad placebo (hipoteza *superiority*). Dawka eltrombopagu ustalona została na poziomie 50 mg/d. Okres obserwacji wynosił 26 tyg.

Ponadto, jako element dodatkowej analizy efektywności klinicznej, do przeglądu włączono jedno retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne, które miało na celu podsumowanie wyników uzyskanych po 2 latach stosowania romiplostymu wśród pacjentów chorych na przewlekłą ITP, opornych na wcześniejsze metody leczenia, w tym splenektomię (Khellaf 2011). Początkowa dawka leku wynosiła dla wszystkich pacjentów 1 µg/kg mc. i była stopniowo zwiększana wg ustalonego algorytmu. Wiarygodność badania oceniono za pomocą skali NOS, w ramach której próbę oceniono na 5 gwiazdek (ocena na 2 gwiazdki w zakresie doboru próby, 3 gwiazdki w zakresie punktów końcowych, ocenie nie poddano natomiast parametru porównywalności). Przedstawiono także wyniki 3 jednoramiennych badań eksperymentalnych (Kuter 2013, Gernsheimer 2009, Bussel 2009), będących kontynuacją ukończonych już badań dwuramiennych, w tym Kuter 2008. W próbach tych uczestniczyli zarówno chorzy poddani wcześniej splenektomii jak też pacjenci z zachowaną śledzioną. Bez względu na rodzaj wcześniejszego leczenia (ROM lub PLC) wszyscy pacjenci, którzy ukończyli poprzednie badanie zostali włączeni do terapii romiplostymem. Osoby leczone wcześniej ROM rozpoczęły eksperyment z wyjściową ilością leku równą dawce, z którą ukończyły poprzednią próbę, natomiast pacjenci otrzymujący wcześniej PLC rozpoczęli terapię wyjściową dawką 1 µg/kg mc w cotygodniowym podaniu. Ze względu na fakt, że pierwotna małopłytkowość jest chorobą sierocą, ograniczona liczba pacjentów mogących wziąć udział w próbie klinicznej powoduje, że większość omówionych wyników dotyczy tej samej populacji pacjentów. Ocenę wiarygodności powyższych badań oparto na skali NOS, w ramach której wszystkie 3 próby uzyskały 6 gwiazdek (maksymalna liczba w zakresie doboru próby oraz doboru punktów końcowych, przy braku oceny parametru porównywalności).

W analizie wyników omówionych powyżej badań wykorzystano także publikacje dodatkowe, stanowiące uzupełniające źródło danych dotyczących analizowanej populacji pacjentów. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono ponadto publikację poświęconą zbiorczej analizie danych pochodzących z 13 badań klinicznych (w tym RCT I, II i III fazy), oceniających efektywność kliniczną romiplostymu (Rodeghiero 2013).

Uwagi do jakości badań uwzględnionych w AWA wnioskodawcy

- Dawkowanie ROM w badaniu Kuter 2008a było odmienne od zaleconego w ChPL Nplate, a tym samym od uzgodnionego z MZ projektu programu lekowego. Początkowa dawka leku wynosząca 1 µg/kg mc., została ustalona prawidłowo, aczkolwiek różnice zidentyfikowano w sposobach dostosowania dawki. W próbie Kuter 2008a dawkę ROM cotygodniowo zwiększano o 2 µg/kg mc., natomiast ChPL zaleca zwiększanie dawki o 1 µg/kg mc. Ponadto, różnią się dopuszczalne dawki, jakie pacjent może przyjąć w ciągu tygodnia: Kuter 2008a przewiduje maksymalnie 15 µg/kg, natomiast ChPL nie zaleca podawania dawki wyższej niż 10 µg/kg mc. Na podstawie powyższego można stwierdzić, że podstawowe badanie wykorzystane do analizy efektywności klinicznej nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu ustalonych przez Wnioskodawcę.
- Brak danych dotyczących składu terapii i/lub dawki leków wspomagających w ramionach placebo, zarówno w próbie Kuter 2008a jak i Cheng 2011. W publikacji Cheng 2011 autorzy podają, że pacjenci w tej grupie, oprócz placebo poddawani byli standardowym, lokalnym metodom postępowania, nie jest natomiast podane jakie to metody (jedyna wzmianka odnosi się do pozwolenia na dodatkowe leczenie w obydwu ramionach, jeśli dawka leku jest stabilna od co najmniej czterech tygodni przed rozpoczęciem badania i pozostanie niezmieniona co najmniej przez 6 tyg. trwania badania). Publikacja Kuter 2008 dostarcza jedynie informacji na temat możliwości zastosowania wspomagającej terapii kortykosteroidami, azatiopryną lub danazolem w ramach ustalonego schematu i dawki, bez doprecyzowania tych pojęć.
- W badaniu Kuter 2008 pierwszorzędnym punktem końcowym jest długotrwała odpowiedź płytkowa, definiowana jako uzyskanie co najmniej 6 odpowiedzi płytkowych utrzymujących się tydzień, obserwowanych nieprzerwanie w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia. Autorzy badania również

w pozostałych punktach końcowych skupiają się na ocenie surogatów. Realna korzyść zdrowotna oceniana jest natomiast dzięki pomiarowi jakości życia, konieczności zastosowania terapii ratunkowej oraz ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Jak wynika z publikacji Provan 2011, wdrożenie leczenia i ustalenie jego metod powinno być uzależnione od stanu pacjenta, ryzyka występowania krwawień (w tym stylu życia i aktywności zwiększających prawdopodobieństwo krwawień), a nie od liczby płytek krwi. Ta sama uwaga odnosi się również do próby Cheng 2011, w której pierwszorzędnym punktem końcowym jest szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki związane z odpowiedzią płytkową były również głównym przedmiotem zainteresowania autorów badania obserwacyjnego Khellaf 2011.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Syntezę wyników w AKL wnioskodawcy oceniono jako kompleksową i przejrzystą. Autorzy Analizy opracowali wyniki punktów końcowych zarówno z zakresu skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu. Wyniki badań przedstawiono w tabelach oraz w formie opisowej.

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

- RevMan 5.2,
- MS Excel 2007.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi płytkowej) obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny RD (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. liczba tygodni z odpowiedzią płytkową) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Porównanie pośrednie wyników badań romiplostymu i eltrombopagu przeprowadzono metodą Buchera. Przed przystąpieniem do jego wykonania przeprowadzono zestawienie parametrów badań w celu oceny ich homogeniczności. W tym zakresie, w grupie chorych po splenektomii, porównano dane dotyczące liczebności populacji, jej podstawowej charakterystyki (wiek, płeć), zastosowanych interwencji oraz zgodności punktów końcowych.

Uwaga Analityków AOTM:

Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim ROM vs. ELT, przeprowadzonym przez Wnioskodawcę, wymagają ostrożności w ich interpretacji.

Do oceny homogeniczności włączono wszystkie dostępne w publikacjach dane, aczkolwiek w opinii Analityków AOTM nie były one wystarczające do jednoznacznego stwierdzenia pełnej wiarygodności planowanego porównania. Opinię o odpowiednim poziomie homogeniczności grup po przeprowadzonej splenektomii Autorzy AKL oparli o informacje dotyczące liczebności próby, rozkładzie płci i wieku, podstawowego kryterium włączenia do badania, zastosowanej interwencji, ocenianych punktów końcowych, długości obserwacji, a także faktu randomizacji i zaślepienia, liczby ośrodków oraz typu testowanej hipotezy badawczej. Do wiarygodnej oceny homogeniczności brakuje jednak informacji dotyczących m.in. rasy badanych, długości trwania ITP, liczby uprzednio stosowanych terapii, liczby pacjentów stosujących leczenie wspomagające w czasie trwania badania, czy średniej wejściowej liczby płytek krwi. Według opinii Analityków AOTM, najbardziej niepewnym, a jednocześnie jednym z najbardziej istotnych parametrów w ocenie homogeniczności badań jest rodzaj interwencji zastosowanych w porównywanych próbach klinicznych. W ocenie Autorów AKL Wnio-

skodawcy, interwencje, którym poddano chorych osiągnęły wysoki poziom homogeniczności. Niemniej jednak, jak opisano w rozdz. 3.3.1.4, niewiadomą jest metoda postępowania z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo – w obydwu analizowanych próbach nie przedstawiono dokładnego opisu form opieki nad chorymi z tej grupy, co może wpływać na ewentualne różnice między populacjami.

Należy także zwrócić uwagę na pewną niekonsekwencję Autorów AKL w ocenie homogeniczności przedmiotowych populacji. Każdy z analizowanych parametrów został oceniony na średni lub wysoki poziom homogeniczności, jednak AKL zawiera stwierdzenie, że „chorzy uczestniczący w badaniu Cheng 2011 mogli być w lepszym stanie ogólnym (uwzględniając liczbę uprzednio stosowanych terapii) niż ci uczestniczący w badaniu Kuter 2008, co sprawia, że wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych eltrombopagiem mogą być lepsze”. Dokładna analiza charakterystyki porównywanych populacji sugeruje zasadność przytoczonej uwagi. Na tej podstawie można stwierdzić niską jakość przeprowadzonego porównania pośredniego.

3.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki głównej analizy skuteczności klinicznej romiplostymu zostały przedstawione w ramach niniejszej analizy w dwóch etapach. W pierwszej kolejności opisano dane dla bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z placebo (Kuter 2008a), co odpowiada obecnej sytuacji na polskim rynku leków refundowanych (chorzy po splenektomii otrzymują obecnie jedynie BSC i/lub doraźną terapię ratunkową). By zestawić skuteczność ROM z innym, aktywnym komparatorem – eltrombopagiem, zastosowano metodę porównania pośredniego poprzez placebo. Do tego celu wykorzystano wyniki uzyskane w próbie Cheng 2011, w którym porównywano działanie eltrombopagu z placebo. Rodzaje punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach oraz sposób ich zdefiniowania pozwoliły na porównanie technologii jedynie w zakresie dwóch punktów końcowych – odpowiedzi płytkowej ogółem oraz długotrwałej odpowiedzi płytkowej. W dalszej kolejności, w ramach dodatkowej analizy skuteczności, przedstawiono wyniki dla ROM pochodzące z jednoramiennych badań eksperymentalnych, stanowiących przedłużoną fazę obserwacji pacjentów, biorących uprzednio udział w badaniach nad romiplostymem (Kuter 2013, Gernsheimer 2009, Bussel 2009), bez względu na to, czy wcześniej byli w grupie badanej czy kontrolnej. Włączono także wyniki jednego badania obserwacyjnego, dostarczającego danych dotyczących skuteczności praktycznej romiplostymu (Khellaf 2011).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki porównania bezpośredniego ROM vs. PLC

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności romiplostymu w porównaniu z placebo – zmienne dychotomiczne (Kuter 2008a)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	ROM	PLC			
Odpowiedź płytkowa					
Odpowiedź płytkowa ogółem	33/42 (78,6)	0/21 (0,0)	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	2 (2; 2)
Długotrwała odpowiedź płytkowa	16/42 (38,1)	0/21 (0,0)	7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	3 (2; 5)
Długotrwała odpowiedź płytkowa (łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe)	19/42 (45,2)	1/21 (4,8)	16,52 (2,03; 134,69)	0,40 (0,23; 0,58)	3 (2; 5)
Długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM	13/42 (31,0)	0/21 (0,0)	6,42 (1,78; 23,20)	0,31 (0,16; 0,46)	4 (3; 7)
Przemijająca odpowiedź płytkowa	17/42 (40,5)	0/21 (0,0)	7,55 (2,34; 24,35)	0,40 (0,25; 0,56)	3 (2; 4)
Leczenie wspomagające i ratunkowe					
Zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego*	8/12 (66,7)	0/6 (0,0)	12,81 (1,88; 87,06)	0,67 (0,35; 0,99)	2 (2; 3)
Redukcja dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%*	4/12 (33,3)	1/6 (16,7)	2,50 (0,21; 29,25)	0,17 (-0,23; 0,57)	n.d.
Przyjmowanie doraźnego leczenia ratunkowego	11/42 (26,2)	12/21 (57,1)	0,27 (0,09; 0,80)	-0,31 (-0,56; -0,06)	4 (2; 17)

*leczenie kortykosteroidami, azatiopryną i/lub danazolem

[Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy]

Romiplostym wykazuje przewagę nad placebo w zakresie szansy uzyskania wszystkich z przedstawionych punktów końcowych, związanych z odpowiedzią płytkową. Istotnie statystycznie różnice wykazano w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem, gdzie OR: 22,20 (95% CI: 7,84; 62,83), długotrwałej odpowiedzi płytkowej (OR: 7,23 (95% CI: 2,19; 23,87), oraz przemijającej odpowiedzi płytkowej (OR: 7,55 (95% CI: 2,34; 24,35)). Znamienne statystycznie różnice osiągnięto również w analizie długotrwałej odpowiedzi płytkowej, którą poszerzono także o pacjentów którzy poddani byli dorażnej terapii ratunkowej (OR: 16,52 (95% CI: 2,03; 134,69)) a także w zakresie długotrwałej odpowiedzi płytkowej ocenianej wśród pacjentów, którzy przyjmowali stabilną dawkę leku, gdzie OR: 6,42 (95% CI: 1,78; 23,20). Istotność statystyczną wykazano także w zakresie ilorazu szans na zaprzestanie stosowania leczenia wspomagającego w grupie ROM i PLC (OR: 12,81 (95% CI: 1,88; 87,06)). Wykazano też redukcję szansy na przyjmowanie dorażnego leczenia ratunkowego w grupie ROM względem PLC (OR: 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80)). Wszystkie wymienione wyniki świadczą na korzyść badanej interwencji względem placebo. Jedynym punktem końcowym, dla którego stwierdzono brak znamienych statystycznie różnic między terapiami była szansa na redukcję dawki co najmniej jednego z leków wspomagających o ponad 25%.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności romiplostymu w porównaniu z placebo – zmienne ciągłe (Kuter 2008)

Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Odpowiedź płytkowa					
Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową	42	12,3 (7,78)	21	0,2 (0,46)	12,10 (9,74; 14,46)

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Wyniki próby Kuter 2008 świadczą o istotnie statystycznie dłużej trwającej odpowiedzi płytkowej wśród pacjentów leczonych romiplostymem, w porównaniu do pacjentów z grupy placebo. Średnia różnica w długości odpowiedzi między pacjentami z porównywanych ramion wynosi 12,10 tygodni (95% CI: 9,74; 14,46).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności romiplostymu w porównaniu z placebo – jakość życia (Kuter 2008, STA 2009)

Punkt końcowy	ROM		PLC		MD (95% CI)	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Jakość życia na podstawie kwestionariusza ITP-PAQ						
Zdrowie fizyczne	Objawy	42	10,86 (22,42)	21	0,49 (13,56)	10,37 (1,45; 19,29)
	Niepokój	42	24,69 (35,19)	21	4,44 (27,17)	20,25 (4,49; 36,01)
	Zmęczenie	42	3,95 (25,60)	21	4,94 (22,64)	-0,99 (-13,39; 11,41)
	Aktywność	42	15,80 (35,19)	21	11,85 (24,88)	3,95 (-11,10; 19,00)
Zdrowie emocjonalne	Strach	42	15,31 (22,42)	21	8,40 (15,86)	6,91 (-2,68; 16,50)
	Zdrowie psychologiczne	42	16,30 (32,01)	21	11,85 (13,56)	4,45 (-6,84; 15,74)
Praca	42	16,79 (38,43)	21	0,99 (29,42)	15,80 (-1,33; 32,93)	
Aktywność społeczna	42	16,79 (32,01)	21	-2,47 (31,67)	19,26 (2,61; 35,91)	
Zdrowie reprodukcyjne kobiet	Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem	21	9,88 (24,88)	11	-12,35 (24,58)	22,23 (4,22; 40,24)
	Objawy menstruacyjne	21	22,22 (49,79)	11	-6,42 (37,68)	28,64 (-2,16; 59,44)
	Płodność	21	0,00 (6,78)	11	-18,27 (49,12)	18,27 (-10,90; 47,44)
Ogólna jakość życia	42	12,84 (32,01)	42	12,84 (18,10)	0,00 (-12,40; 12,40)	
Jakość życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D						
EQ Index	37	0,03 (0,17)	21	-0,05 (0,21)	0,08 (-0,03; 0,19)	
EQ-VAS	33	2,79 (21,41)	21	-1,81 (14,83)	4,60 (-5,07; 14,27)	

[Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy]

Dane dotyczące jakości życia pacjentów stosujących romiplostym, ocenianej kwestionariuszem EQ-5D, nie różnią się w istotny statystycznie sposób od wyników pacjentów z grupy placebo, zarówno w wynikach z części EQ Index jak i z EQ-VAS. Znamienność statystyczną osiągnęły natomiast wyniki wybranych zmierzonych kwestionariuszem ITP-PAQ. Nastąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie uciążliwości związanych z objawami oraz niepokojem, determinujących jakość życia w kwestii zdrowia fizycznego, gdzie średnia różnica między grupami wynosi odpowiednio 10,37 pkt. (95% CI: 1,45; 19,29) dla dyskomfortu związanego z objawami choroby oraz 20,25 pkt. (95% CI: 4,49; 36,01) dla odczuwanego poziomu niepokoju. Znamienne wzrósł również poziom aktywności społecznej pacjentów przyjmujących romiplostym w porównaniu do placebo, gdzie średnia różnica wyników wyniosła 19,26 (95% CI: 2,61; 35,91), a także poprawiło się zdrowie reprodukcyjne kobiet ocenione ogółem, którego poziom wzrósł średnio o 22,23 punktów od stanu wyjściowego (95% CI: 4,22; 40,24). Pozostałe różnice w ocenie determinantów jakości życia mierzonych skalą ITP-PAQ nie wykazały znamiennych statystycznie różnic między badanymi interwencjami.

Wyniki porównania pośredniego ROM vs. ELT

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności romiplostymu w porównaniu pośrednim z eltrombopagiem (Kuter 2008, Cheng 2011)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	(ROM vs. ELT)		
		Substancja badana	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Odpowiedź płytkowa ogółem	Kuter 2008	33/42 (78,6)	0/21 (0,0)	22,20 (7,84; 62,83)	0,79 (0,65; 0,92)	2 (2; 2)	2,16 (0,33; 14,07)	0,37 (0,14; 0,60)	3 (2;8)
	Cheng 2011*	26/50 (52,0)	2/21 (9,5)	10,29 (2,16; 48,93)	0,42 (0,24; 0,61)	-			
Długotrwała odpowiedź płytkowa	Kuter 2008	16/42 (38,1)	0/21 (0,0)	7,23 (2,19; 23,87)	0,38 (0,22; 0,54)	3 (2; 5)	0,59 (0,05; 6,53)	0,05 (-0,18; 0,28)	n.d.
	Cheng 2011*	19/50 (38,0)	1/21 (4,8)	12,26 (1,52; 98,90)	0,33 (0,17; 0,49)	-			

*dane pochodzące z raportu GSK 2010, gdzie wyniki przedstawiono dla populacji ITT, w przeciwieństwie do publikacji Cheng 2011, gdzie odsetki przedstawiono dla populacji PP.

Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim ROM z ELT wykonanym przez wspólny komparator – placebo, świadczą o istotnej statystycznie różnicy między technologiami w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem. Otrzymane parametry świadczą o ponad dwukrotnie wyższej szansie uzyskania odpowiedzi w ocenianym zakresie wśród pacjentów leczonych romiplostymem niż w grupie poddawanych terapii eltrombopagiem (OR: 2,16 (95% CI: 0,33; 14,07)). Parametr NNT wskazuje, że by u jednego pacjenta uzyskać odpowiedź płytkową ogółem, terapii należy poddać trzech chorych, co świadczy o relatywnie dużej skuteczności leczenia romiplostymem w porównaniu do eltrombopagu. Nie stwierdzono jednak znamiennych statystycznie różnic między ocenianymi technologiami w zakresie długotrwałej odpowiedzi płytkowej, co świadczy o zbliżonych efektach zdrowotnych uzyskiwanych w ramach leczenia ROM i ELT.

Wyniki dodatkowej analizy skuteczności

Jednoramienne badania eksperymentalne

Tabela 21. Wyniki skuteczności klinicznej romiplostymu na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych w zakresie dychotomicznych punktów końcowych (Bussel 2009, Kuter 2013)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM	
			N	n (%)
Odpowiedź płytkowa na leczenie*	Bussel 2009	2 tyg.	85	25 (29,4)
		4 tyg.	85	42 (49,4)
		16 tyg.	80	46 (57,5)
		52 tyg.	57	35 (61,4)
Odpowiedź płytkowa na leczenie**	Kuter 2013	12 tyg.	95	46 (48,4)
		52 tyg.		59 (62,1)
		104 tyg.		64 (67,4)
		do 277 tyg. (średnia 110 tyg.)		86 (90,5)
Liczba chorych, u których zastosowano le-	Kuter 2013	12 tyg.	95	24 (25,3)

czenie ratunkowe				
-------------------------	--	--	--	--

*definiowana jako liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ i podwójna wartość wyjściowa bez leczenia ratunkowego stosowanego w czasie ostatnich 8 tygodni; **definiowana jako liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$.

W próbach klinicznych Bussel 2009 oraz Kuter 2013 uzyskano podobne odsetki odpowiedzi płytkowej na stosowane leczenie, mimo różnicy w definicjach tego punktu końcowego. W próbie Bussel 2009 wraz z wydłużającym się okresem obserwacji wzrastał odsetek odpowiedzi na leczenie, a jednocześnie malała liczba pacjentów, ograniczając się stopniowo do tych, którzy pozytywnie reagowali na leczenie. Na początku badania (w 2. tygodniu obserwacji) odpowiedź odnotowano u 29,4% chorych (N=85), natomiast po 52. tyg. – 61,4% (n=57). W próbie Kuter 2013, wyniki z każdego okresu obserwacji przedstawiono dla stałej liczebności populacji (N=95), gdzie odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wzrósł z 48,4% w 12 tygodniu, do 90,5% po 277 tygodniach. W próbie tej u 25,3% pacjentów nastąpiła konieczność wdrożenia doraźnego leczenia ratunkowego.

Tabela 22. Wyniki skuteczności klinicznej romiplostymu na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych w zakresie średniej uzyskanej liczby płytek (Bussel 2009, Kuter 2013)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM	
			N	mediana (zakres)
Liczba płytek [$\times 10^9/l$]	Bussel 2009	2 tyg.	85	32 (1; 957)
		4 tyg.	85	62 (2; 1084)
		16 tyg.	80	97 (4; 491)
		52 tyg.	57	80 (4; 304)
	Kuter 2013	12 tyg.	95	71 (b.d.)
		104 tyg.	95	86 (b.d.)

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Z danych pochodzących z prób Bussel 2009 oraz Kuter 2013 wynika, że liczba płytek stopniowo wzrastała wraz z upływem czasu. Mediana wzrosła w próbie Bussel 2009 z $32 \times 10^9/l$ w 2. tygodniu obserwacji do $80 \times 10^9/l$ w 52. tyg., natomiast w badaniu Kuter 2013 – z $71 \times 10^9/l$ w 12. tyg. do $86 \times 10^9/l$ w 104. tyg. obserwacji.

Badanie obserwacyjne (skuteczność praktyczna)

Tabela 23. Wyniki skuteczności praktycznej romiplostymu na podstawie badania obserwacyjnego (Khellaf 2011)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM	
		N	n (%)
Długotrwała odpowiedź płytkowa	104 tyg.	39	21 (53,8)*
Podstawowa odpowiedź płytkowa			29 (74,3)

*wynik niezgodny z wynikiem przedstawionym w tabeli S3 z suplementu do badania, gdzie wskazano, że długotrwałą odpowiedź płytkową uzyskało 24 chorych po splenektomii

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Z jednoramiennego, obserwacyjnego badania dotyczącego stosowania romiplostymu wynika, że po 104 tygodniach leczenia długotrwała odpowiedź płytkowa występowała u 53,8% z 39 chorych po splenektomii uczestniczących w badaniu, natomiast podstawową odpowiedź płytkową odnotowano u 74,3% pacjentów z tej grupy.

3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa ROM na podstawie porównania bezpośredniego z PLC

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w populacji pacjentów poddanych wcześniej splenektomii są ograniczone. Główna publikacja próby Kuter 2008a (Kuter 2008) zawiera wyłącznie zagregowane dane dla pacjentów zarówno po splenektomii jak i bez usunięcia śledziony. Wydzielone dane dla przedmiotowej subpopulacji dostępne są natomiast w publikacjach dodatkowych, tj. w raporcie STA 2008, raporcie EMA 2008, Gernsheimer 2010 oraz Weitz 2012. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Nplate, a następnie dla populacji łączącej chorych po i bez splenektomii.

Tabela 24. Wyniki bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów poddanych wcześniej splenektomii w badaniu Kuter 2008a po 24-tygodniowej obserwacji (STA 2008, EMA 2008, Gernsheimer 2010)

Punkt końcowy	Źródło	ROM (N=42)	PLC (N=21)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	n (%)		
AEs ogółem	STA 2008	42 (100,0)	20 (95,2)	6,22 (0,24; 159,40)	0,05 (-0,06; 0,16)
Ciężkie AEs	STA 2008	15 (35,7)	7 (33,3)	1,11 (0,37; 3,36)	0,02 (-0,22; 0,27)
AEs zagrażające życiu	STA 2008	2 (4,8)	0 (0,0)	2,65 (0,12; 57,82)	0,05 (-0,05; 0,14)
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	STA 2008	0 (0,0)	3 (14,3)	0,05 (0,00; 0,52)	-0,14 (-0,30; 0,01)
Przypadki krwawienia ogółem	STA 2008	28,(66,7)	15 (71,4)	0,80 (0,25; 2,51)	-0,05 (-0,29; 0,19)
Przypadki krwawienia ≥ 2 stopnia	Gernsheimer 2010	9 (21,4)	8 (40,0 ¹)	0,41 (0,13; 1,30)	-0,19 (-0,43; 0,06)
Przypadki krwawienia ≥ 3 stopnia – istotne klinicznie	EMA 2008	4 (9,5)	4 (19,0)	0,45 (0,10; 2,00)	-0,10 (-0,29; 0,09)

¹ N=20; wyniki obliczone przez autorów Analizy Wnioskodawcy na podstawie liczebności populacji opisanej w publikacji Gernsheimer 2010; podano inną liczbę pacjentów po splenektomii w grupie placebo niż w pozostałych punktach końcowych, tj. zamiast 21 pacjentów, w publikacji opisano 20 pacjentów; wystąpił prawdopodobny błąd ekstrakcji danych przez autorów publikacji Gernsheimer 2010; różnice wynikające z błędów nie wpływają na kierunek wnioskowania oraz poziom jego istotności statystycznej.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów poddanych wcześniej splenektomii w badaniu Kuter 2008a, dotyczące epizodów związanych z krwawieniem po 24-tygodniowej obserwacji (Weitz 2012)

Punkt końcowy	ROM (N=42)		PLC (N=21)		RR (95% CI)
	BRE na 100 pacjentów-tygodni (liczba epizodów)	L. pacjentów-tyg.	BRE na 100 pacjentów-tygodni (liczba epizodów)	L. pacjentów-tyg.	
Wszystkie epizody związane z krwawieniem	7,8 (75)	961	16,1 (61)	378	0,48 (0,34; 0,69)
Zastosowanie immunoglobuliny jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	0,8 (8)	961	10,8 (41)	378	0,08 (0,03; 0,17)
Zastosowanie steroidów jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia	1,0 (10)	961	2,4 (9)	378	0,44 (0,16; 1,22)
Epizody związane z krwawieniem u chorych z liczbą płytek krwi < 50x 10⁹/l	12,9 (53)	410	17,6 (60)	341	-
Epizody związane z krwawieniem u chorych z liczbą płytek krwi ≥ 50x 10⁹/l	4,0 (22)	551	2,7 (1)	37	-

*BRE – odrębne i rozpoznawalne epizody krwawienia i/lub zastosowania doraźnej terapii ratującej występujące w niewielkich odstępach czasowych od siebie. Jedno BRE może zawierać jedno lub wiele zdarzeń.

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Dane dotyczące epizodów krwawienia występujące u uczestników badania Kuter 2008b świadczą o poprawie stanu pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu do grupy placebo. Terapia ROM istotnie statystycznie przyczynia się do redukcji ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem ogółem (RR: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69)), a także o ponad 90% zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego, stosowanego podczas epizodów krwawienia (RR: 0,08 (95% CI:

0,03; 0,17)). Nie stwierdzono znamienności statystycznej w różnicy między ROM a PLC w zakresie częstości stosowania steroidów jako leku ratunkowego, stosowanego podczas epizodów krwawienia.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu do placebo w grupie pacjentów po splenektomii oraz bez splenektomii łącznie, po 24-tygodniowej obserwacji na podstawie próby Kuter 2008a i Kuter 2008b

Punkt końcowy	Źródło	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgony							
Zgony ogółem	Kuter 2008	84	1 ¹ (1,2)	41	3 ² (7,3)	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ciężkie zdarzenia niepożądane							
Wzrost poziomu retykulin w szpiku kostnym	Kuter 2008	84	1 (1,2) ³	41	0 (0,0)	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)
Zakrzepica prawej tętnicy podkolanowej			1 (1,2) ⁴		0 (0,0)	4,43 (0,07; 287,96)	0,01 (-0,03; 0,06)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥ 5% pacjentów							
Wszystkie AEs związane z leczeniem	EMA 2008	84	34 (40,5)	41	11 (26,8)	1,85 (0,82; 4,20)	0,14 (-0,04; 0,31)
Ból głowy			16 (19,0)		3 (7,3)	2,98 (0,82; 10,89)	0,12 (0,002; 0,23)
Bóle mięśni			7 (8,3)		0 (0,0)	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)
Zmęczenie			5 (6,0)		1 (2,4)	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)
Ból stawów			5 (6,0)		0 (0,0)	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Ciężkie AEs ogółem	EMA 2008	84	14 (16,7) ⁵	41	8 (19,5)	0,82 (0,32; 2,16)	-0,03 (-0,17; 0,12)
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem							
Krwawienie	Kuter 2008	84	6 (7,1)	41	5 (12,2)	0,55 (0,16; 1,93)	-0,05 (-0,16; 0,06)
Udar mózgu			1 (1,2) ⁵		1 (2,4)	0,48 (0,03; 7,90)	-0,01 (-0,07; 0,04)
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 5% pacjentów							
Zakażenia układu moczowego	EMA 2008	84	3 (3,6)	41	3 (7,3)	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)
Niedokrwistość			5 (6,0)		1 (2,4)	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)
Niepokój	Kuter 2008	84	9 (10,7)	41	5 (12,2)	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)
Bóle głowy			29 (34,5)		13 (31,7)	1,14 (0,51; 2,52)	0,03 (-0,15; 0,20)
Bezsenna			13 (5,5)		3 (7,3)	2,32 (0,62; 8,65)	0,08 (-0,03; 0,19)
Parestezja	EMA 2008	84	5 (6,0)	41	0 (0,0)	4,65 (0,70; 31,05)	0,06 (-0,002; 0,12)
Obrzęk obwodowy			6 (7,1)		2 (4,9)	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)
Dyskomfort w klatce piersiowej			3 (3,6)		3 (3,7)	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)
Krwawienie z nosa			27 (32,1)		10 (24,4)	1,47 (0,63; 3,43)	0,08 (-0,09; 0,24)
Zawroty głowy	Kuter 2008	84	14 (16,7)	41	0 (0,0)	5,27 (1,62; 17,14)	0,17 (0,08; 0,25)
Krwawienie dziąseł			9 (10,7)		5 (12,2)	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	EMA 2008	84	8 (9,5)	41	2 (4,9)	2,05 (0,42; 10,13)	0,05 (-0,04; 0,14)
Krwiaki			6 (7,1)		1 (2,4)	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)
Krwiaki w miejscu wstrzyknięcia			1 (1,2)		3 (7,3)	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)
Zdarzenia zakrzepowe/	Gernsheimer	84	2 (2,4)	41	1 (2,4)	0,98	-0,0006

Punkt końcowy	Źródło	ROM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
zakrzepowo-zatorowe	2010					(0,09; 11,08)	(-0,06; 0,06)
Infekcje górnych dróg oddechowych	EMA 2008	84	14 (16,7)	41	5 (12,2)	1,44 (0,48; 4,31)	0,04 (-0,08; 0,17)
Kaszel			10 (11,9)		7 (17,1)	0,66 (0,23; 1,87)	-0,05 (-0,19; 0,08)
Zapalenie nosogardzieli			7 (8,3)		7 (17,1)	0,44 (0,14; 1,36)	-0,09 (-0,22; 0,04)
Ból gardła i krtani			7 (8,3)		2 (4,9)	1,77 (0,35; 8,94)	0,03 (-0,05; 0,12)
Biegunka	Kuter 2008	84	14 (16,7)	41	6 (14,6)	1,17 (0,41; 3,30)	0,02 (-0,11; 0,15)
Nudności			11 (13,1)		4 (9,8)	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)
Ból brzucha			9 (10,7)		0 (0,0)	4,91 (1,16; 20,69)	0,11 (0,03; 0,18)
Pęcherze błony śluzowej jamy ustnej	EMA 2008	84	7 (8,3)	41	3 (7,3)	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)
Niestrawność			6 (7,1)		0 (0,0)	4,71 (0,83; 26,85)	0,07 (0,01; 0,14)
Wymioty			4 (4,8)		3 (7,3)	0,63 (0,13; 2,97)	-0,03 (-0,12; 0,07)
Ból zęba			1 (1,2)		3 (7,3)	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)
Wybroczyny	Kuter 2008	84	14 (16,7)	41	9 (22,0)	0,71 (0,28; 1,81)	-0,05 (-0,20; 0,10)
Siniaki			6 (7,1)		6 (14,6)	0,45 (0,14; 1,49)	-0,07 (-0,20; 0,05)
Wysypka	EMA 2008	84	5 (6,0)	41	4 (9,8)	0,59 (0,15; 2,31)	-0,04 (-0,14; 0,07)
Bóle stawów	Kuter 2008	84	22 (26,2)	41	8 (19,5)	1,46 (0,59; 3,65)	0,07 (-0,09; -0,22)
Bóle mięśni			12 (14,3)		1 (2,4)	6,67 (0,84; 53,17)	0,12 (0,03; 0,21)
Bóle pleców			11 (13,1)		4 (9,8)	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)
Bóle kończyn			11 (13,1)		2 (4,9)	2,94 (0,62; 13,93)	0,08 (-0,02; 0,18)
Skurcze mięśni	EMA 2008	84	8 (9,5)	41	4 (9,8)	0,97 (0,28; 3,44)	-0,002 (-0,11; 0,11)
Ból barku			7 (8,3)		0 (0,0)	4,78 (0,95; 24,08)	0,08 (0,01; 0,15)
Zmęczenie	Kuter 2008		28 (33,3)		12 (29,3)	1,21 (0,54; 2,72)	0,04 (-0,13; 0,21)
Ból	EMA 2008	84	7 (8,3)	41	3 (7,3)	1,15 (0,28; 4,70)	0,01 (-0,09; 0,11)
Oslabienie			6 (7,1)		2 (4,9)	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)
Gorączka			6 (7,1)		1 (2,4)	3,08 (0,36; 26,44)	0,05 (-0,03; 0,12)
Stłuczenia	Kuter 2008	84	21 (25,0)	41	10 (24,4)	1,03 (0,43; 2,46)	0,01 (-0,15; 0,17)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	EMA 2008	84	5 (6,0)	41	1 (2,4)	2,53 (0,29; 22,41)	0,04 (-0,03; 0,10)

¹ zgon z powodu krwotoku śródczaszkowego w 1. dniu po zakończeniu badania po rozpoczęciu przyjmowania aspiryny, w celu leczenia zakrzepicy i po zakończeniu przyjmowania romiplostymu; ² zgony z powodu krwotoku mózgowego (1 pacjent), zatorowości płucnej (1 pacjent), atypowe zapalenie płuc (1 pacjent – zgon 5 tygodni po zakończeniu badania, po krwawieniu śródczaszkowym spowodowanym urazem); ³ zarejestrowany u chorego po splenektomii z wyjściowym podwyższonym poziomem retykulin, dodatkowy wzrost poziomu retykulin nastąpił po 7 tygodniach badania, po 14 tygodniach od przerwania leczenia wykazano powrót do poziomu wyjściowego; ⁴ zakrzepica pojawiła się przy liczbie płytek krwi $11 \times 10^9/l$ u 82-letni chorego cierpiącego na poważną chorobę tętnic obwodowych oraz migotanie przedsionków, który został poddany trombektomii tętnicy promieniowej 8 miesięcy wcześniej. Chory został poddany skutecznemu leczeniu embolektomią i lekami przeciwzakrzepowymi i kontynuował udział w badaniu; ⁵ w AW podano odsetek 21,4%, co jest niezgodne zarówno z publikacją Kuter 2008 jak również z obliczeniami własnymi Agencji – nastąpił błąd w ekstrakcji danych przez Autorów AW; ⁶ chory na chorobę naczyń mózgowych, zastoinową niewydolność serca, cukrzycę

i nadciśnienie doznał udaru mózgu w 21 tygodniu badania przy liczbie płytek krwi $107 \times 10^9/l$, to zdarzenie niepożądane oceniono jako niezwiązane z podaniem romiplostymu; ⁷ ten sam chory zmarł na zatorowość płucną.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy]

Na podstawie analizy wyników z próby Kuter 2008a i 2008b (publikacja Kuter 2008) oraz publikacji dodatkowych stwierdzono dwie istotne statystycznie różnice w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Wykazano, że leczenie romiplostymem w porównaniu do placebo powoduje znamienne wyższą szansę wystąpienia bólu głowy (OR: 2,98 (95% CI: 0,82; 10,89)) oraz bólu mięśni (OR: 4,78 (95% CI: 0,95; 24,08)). W zakresie zdarzeń niepożądanych, występujących u ponad 5% badanych odnotowano znamienne statystycznie różnice w przypadku zawrotów głowy (OR: 5,27 (95% CI: 1,62; 17,14)), bólu brzucha (OR: 4,91 (1,16; 20,69)), niestrawności (OR: 4,71 (95% CI: 0,83; 26,85)), bólu mięśni (OR: 6,67 (95% CI: 0,84; 53,17)) oraz bólu barków (OR: 4,78 (95% CI: 0,95; 24,08)). Wszystkie zidentyfikowane różnice w szansach wystąpienia danych punktów końcowych świadczyły na niekorzyść romiplostymu.

Brak znamienne statystycznych różnic dotyczących występowania pozostałych spośród wymienionych w Tabeli 26 zdarzeń niepożądanych świadczy o podobnym poziomie bezpieczeństwa romiplostymu oraz placebo w ich zakresie.

Tabela 27. Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem na podstawie próby Kuter 2008a i Kuter 2008b (Weitz 2012)

Punkt końcowy	ROM		PLC		HR (95% CI)
	N	Mediana	N	Mediana	
Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem	84	b.d.	41	b.d.	0,55 (0,36; 0,86)

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Informacje zawarte w publikacji Weitz 2012 świadczą o istotnie statystycznie dłuższym czasie do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem wśród pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu do chorych z grupy placebo (HR: 0,55 (95% CI: 0,36; 0,86)).

Tabela 28. Częstość występowania epizodów związanych z krwawieniem powiązanych z hospitalizacją na podstawie próby Kuter 2008a i Kuter 2008b (Weitz 2012)

Punkt końcowy	ROM (N=83)		PLC (N=42)	
	BRE na 100 pacjentów-tygodni (liczba epizodów)	L. pacjentów-tyg.	BRE na 100 pacjentów-tygodni (liczba epizodów)	L. pacjentów-tyg.
Epizody związane z krwawieniem i hospitalizacją u chorych z liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$	0,6 (4)	706	1,3 (9)	676
Epizody związane z krwawieniem i hospitalizacją u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$	0,1 (1)	1218	0 (0,0)	115

[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Epizody związane z krwawieniem połączone z hospitalizacją z tego powodu występowały częściej wśród pacjentów, u których liczba płytek krwi nie przekraczała $50 \times 10^9/l$. Wśród pacjentów z liczbą płytek powyżej tej granicy, jedyny przypadek BRE wystąpił w grupie leczonej romiplostymem, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano żadnego epizodu związanego z krwawieniem i hospitalizacją. W publikacji brak jest danych związanych z poziomem istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Wyniki analizy bezpieczeństwa ROM na podstawie porównania pośredniego z ELT

W AKL Wnioskodawcy uwzględniono porównanie profilu bezpieczeństwa romiplostymu i eltrombopagu w ramach porównania pośredniego przez placebo. Otrzymane wyniki wykazały istotną statystycznie różnicę między interwencjami w zakresie trzech punktów końcowych. Szansa wystąpienia bezsenności, zawrotów głowy lub niestrawności była znamienne wyższa w grupie pacjentów leczonych romiplostymem niż w grupie eltrombopagu. Iloraz szans wyniósł odpowiednio: 11,05 (95% CI: 1,29; 94,98) dla bezsenności, 15,06 (95% CI: 2,71; 83,51) w zakresie zawrotów głowy oraz 22,43 (95% CI: 1,97; 255,23) dla niestrawności. Oszacowano, że aby zapobiec epizodowi bezsenności u jednego pacjenta należy poddać leczeniu 7 pacjentów (95% CI: 3; 448), w celu uniknięcia zawrotów głowy u jednego chorego należy poddać leczeniu 4 pacjentów (95% CI: 2; 8), natomiast zapobieżenie niestrawności u jednego pacjenta wymaga poddania terapii ośmiu

pacjentów (95% CI: 4; 35). W zakresie pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego, wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa ROM i ELT (nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rodzajami terapii). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa romiplostymu na podstawie porównania pośredniego z eltrombopagiem

Punkt końcowy	Badanie Kuter 2008 (24 tyg.)				Badanie Cheng 2011 (26 tyg.)				Wynik porównania pośredniego		NNH (95% CI)
	ROM; N=84	PLC; N=41	OR (95% CI)	RD (95% CI)	ELT; N=135	PLC; N=41	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)					
Zgony ogółem	1 (1,2)	3 (7,3)	0,15 (0,02; 1,52)	-0,06 (-0,14; 0,02)	0 (0,0)	1 (1,6)	0,04 (0,001; 2,77)	-0,02 (-0,06; 0,02)	3,75 (0,04; 343,10)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n.d.
Zdarzenia niepożądane ogółem ¹	84 (100)	39 (95,1)	10,70 (0,50; 228,07)	0,05 (-0,02; 0,12)	118 (87,4)	56 (91,8)	0,62 (0,22; 1,77)	-0,04 (-0,13; 0,04)	17,26 (0,68; 438,05)	0,09 (-0,02; 0,20)	n.d.
Ciężkie AEs	14 (21,4) ²	8 (19,5) ²	0,82 (0,32; 2,16)	-0,03 (-0,17; 0,12)	11 (8,1) ³	11 (18,0) ³	0,40 (0,16; 0,99)	-0,10 (-0,21; 0,01)	2,05 (0,55; 7,67)	0,07 (-0,11; 0,25)	n.d.
Zakażenia układu moczowego	3 (3,6)	3 (7,3)	0,47 (0,09; 2,43)	-0,04 (-0,13; 0,05)	9 (6,6)	4 (6,5)	1,02 (0,30; 3,44)	0,001 (-0,07; 0,08)	0,46 (0,06; 3;58)	-0,04 (-0,16; 0,08)	n.d.
Niepokój	9 (10,7)	5 (12,2)	0,86 (0,27; 2,76)	-0,01 (-0,13; 0,11)	2 (1,4)	3 (4,9)	0,29 (0,05; 1,79)	-0,03 (-0,09; 0,02)	2,97 (0,35; 25,04)	0,02 (-0,11; 0,15)	n.d.
Bóle głowy	29 (34,5)	13 (31,7)	1,14 (0,51; 2,52)	0,03 (-0,15; 0,20)	41 (30,3)	20 (32,7)	0,89 (0,47; 1,71)	-0,02 (-0,17; 0,12)	1,28 (0,46; 3,58)	0,05 (-0,18; 0,28)	n.d.
Bezsennaść	13 (15,5)	3 (7,3)	2,32 (0,62; 8,65)	0,08 (-0,03; 0,19)	2 (1,4)	4 (6,5)	0,21 (0,04; 1,20)	-0,05 (-0,12; 0,01)	11,05 (1,29; 94,98)	0,13 (0,002; 0,26)	7 (3; 448)
Obrzęk obwodowy	6 (7,1)	2 (4,9)	1,50 (0,29; 7,78)	0,02 (-0,06; 0,11)	2 (1,4)	6 (9,8)	0,14 (0,03; 0,70)	-0,08 (-0,16; -0,01)	10,71 (1,10; 104,45)	0,10 (-0,01; 0,21)	n.d.
Krwawienie z nosa	27 (32,1)	10 (24,4)	1,47 (0,63; 3,43)	0,08 (-0,09; 0,24)	7 (5,1)	6 (9,8)	0,50 (0,16; 1,56)	-0,05 (-0,13; 0,04)	2,94 (0,71; 12,15)	0,13 (-0,06; 0,32)	n.d.
Zawroty głowy	14 (16,7)	0 (0,0)	5,27 (1,62; 17,14)	0,17 (0,08; 0,25)	5 (3,7)	6 (9,8)	0,35 (0,10; 1,20)	-0,06 (-0,14; 0,02)	15,06 (2,71; 83,51)	0,23 (0,11; 0,35)	4 (2;8)
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (16,7)	5 (12,2)	1,44 (0,48; 4,31)	0,04 (-0,08; 0,17)	14 (10,3)	7 (11,4)	0,89 (0,34; 2,34)	-0,01 (-0,11; 0,08)	1,62 (0,38; 6,97)	0,05 (-0,11; 0,21)	n.d.
Kaszel	10 (11,9)	7 (17,1)	0,66 (0,23; 1,87)	-0,05 (-0,19; 0,08)	6 (4,4)	4 (6,5)	0,66 (0,18; 2,44)	-0,02 (-0,09; 0,05)	1,00 (0,19; 5,32)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n.d.
Zapalenie nosogardzieli	7 (8,3)	7 (17,1)	0,44 (0,14; 1,36)	-0,09 (-0,22; 0,04)	14 (10,3)	8 (13,1)	0,77 (0,30; 1,94)	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,57 (0,13; 2,49)	-0,06 (-0,22; 0,10)	n.d.
Biegunka	14 (16,7)	6 (14,6)	1,17 (0,41; 3,30)	0,02 (-0,11; 0,15)	17 (12,5)	6 (9,8)	1,32 (0,49; 3,53)	0,03 (-0,07; 0,12)	0,89 (0,21; 3,73)	-0,01 (-0,17; 0,15)	n.d.
Nudności	11 (13,1)	4 (9,8)	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	16 (11,8)	4 (6,5)	1,92 (0,61; 5,99)	0,05 (-0,03; 0,14)	0,72 (0,14; 3,81)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n.d.
Niestrawność	6 (7,1)	0 (0,0)	4,71 (0,83; 26,85)	0,07 (0,01; 0,14)	2 (1,4)*	4 (6,5)	0,21 (0,04; 1,20)	-0,05 (-0,12; 0,01)	22,43 (1,97; 255,23)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 35)
Wymioty	4 (4,8)	3 (7,3)	0,63 (0,13; 2,97)	-0,03 (-0,12; 0,07)	10 (7,4)	1 (1,6)	4,80 (0,60; 38,37)	0,06 (0,003; 0,11)	0,13 (0,01; 1,77)	-0,09 (-0,20; 0,02)	n.d.
Siniaki	6 (7,1)	6 (14,6)	0,45 (0,14; 1,49)	-0,07 (-0,20; 0,05)	2 (1,4)	4 (6,5)	0,21 (0,04; 1,20)	-0,05 (-0,12; 0,01)	2,14 (0,27; 17,00)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n.d.
Bóle stawów	22 (26,2)	8 (19,5)	1,46	0,07	9 (6,6)	3 (4,9)	1,38	0,02	1,06	0,05	n.d.

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)

			(0,59; 3,65)	(-0,09; -0,22)			(0,36; 5,29)	(-0,05; 0,09)	(0,21; 5,36)	(-0,05; 0,15)	
Bóle mięśniowe	12 (14,3)	1 (2,4)	6,67 (0,84; 53,17)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (5,9)	2 (3,2)	1,86 (0,38; 9,02)	0,03 (-0,03; 0,09)	3,59 (0,26; 48,73)	0,09 (-0,02; 0,20)	n.d.
Bóle pleców	11 (13,1)	4 (9,8)	1,39 (0,42; 4,68)	0,03 (-0,08; 0,15)	7 (5,1)	3 (4,9)	1,06 (0,26; 4,23)	0,00 (-0,06; 0,07)	1,31 (0,21; 8,28)	0,03 (-0,10; 0,16)	n.d.
Bóle kończyn	11 (13,1)	2 (4,9)	2,94 (0,62; 13,93)	0,08 (-0,02; 0,18)	9 (6,6)	6 (9,8)	0,65 (0,22; 1,93)	-0,03 (-0,12; 0,05)	4,52 (0,68; 30,16)	0,11 (-0,02; 0,24)	n.d.
Zmęczenie	28 (33,3)	12 (29,3)	1,21 (0,54; 2,72)	0,04 (-0,13; 0,21)	13 (9,6)	8 (13,1)	0,71 (0,28; 1,80)	-0,03 (-0,13; 0,06)	1,70 (0,50; 5,85)	0,07 (-0,12; 0,26)	n.d.
Stłuczenia	21 (25,0)	10 (24,4)	1,03 (0,43; 2,46)	0,01 (-0,15; 0,17)	2 (1,4)	3 (4,9)	0,29 (0,05; 1,79)	-0,03 (-0,09; 0,02)	3,55 (0,49; 25,99)	0,04 (-0,13; 0,21)	n.d.

¹dane z raportu STA 2008; ²dane z raportu EMA 2008; ³dane z raportu EMA 2010;

[Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy]

3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje pochodzące z ChPL Nplate

„W oparciu o analizę danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.”

Tabela 30. Zestawienie działań niepożądanych opisanych w ChPL produktu leczniczego Nplate

Częstość występowania działań niepożądanych	Rodzaje działań niepożądanych
bardzo częste (≥ 1/10)	Ból głowy; reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość); zakażenie górnych dróg oddechowych.
częste (≥ 1/100 do < 1/10)	Zaburzenia w szpiku kostnym, w tym zwiększenie ilości włókien w szpiku kostnym (retykuliny); zaburzenia snu (bezsenność); zawroty głowy; mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje); migreny; nagłe zaczerwienienie skóry (uderzenie krwi do głowy); skrzep krwi w tętnicy płucnej (zator tętnicy płucnej); nudności; biegunka; ból brzucha; niestrawność; zaparcia; swędzenie skóry (świąd); krwawienie podskórne (wybroczyny); siniaki (stłuczenia); wysypka; bóle stawów; bóle mięśni lub osłabienie mięśni; bóle w dłoniach i stopach; skurcze mięśni; bóle pleców; bóle kości; uczucie zmęczenia; reakcje w miejscu wstrzyknięcia; obrzęk rąk i stóp (obrzęk obwodowy); objawy grypopodobne; ból; osłabienie; gorączka; dreszcze; stłuczenia; mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) i mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) po przerwaniu przyjmowania leku Nplate; nadmierna liczba płytek krwi (trombocytoza); opuchnięcie twarzy, warg, ust, języka lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy); zapalenie żołądka i jelit; kołatanie serca.

[Źródło: ChPL Nplate]

Jednoramienne badania eksperymentalne

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania romiplostymu poszerzono dodatkowo o wyniki trzech jednoramiennych badań eksperymentalnych: Bussel 2009, Gernsheimer 2010 oraz Kuter 2013. Ze względu na długi okres obserwacji (do 288 tygodni w próbie Kuter 2013), częstość wybranych zdarzeń niepożądanych oceniano za pomocą jednostki osobo-tygodni, by zniwelować efekt stopniowej utraty pacjentów z badania.

Dane pochodzące z wymienionych badań prowadzonych RCT nad romiplostymem świadczą o występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem u niemal 100% badanej populacji (w trakcie okresów obserwacji wynoszących odpowiednio 156 tyg. (95,1% pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi) w próbie Bussel 2009 oraz 277 tyg. (97,6% pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi) w próbie Kuter 2013). Podobne odsetki uzyskano także względem ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z zastosowanym leczeniem, które obserwowano u 9,2% chorych z próby Bussel 2009, oraz u 8,2% pacjentów w próbie Kuter 2013. Na tle wszystkich rejestrowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach Bussel 2009 i Kuter 2013, najczęściej rejestrowano przypadki bólów głowy (odpowiednio 36,6%, 38,1%), zapalenia nosogardzieli (31,7%, 34,0%), siniaków/ stłuczeń (30,3%, 30,9%), zmęczenia (30,3%, 32,0%). Epizody krwawienia w każdym z włączonych do analizy badań (Bussel 2009, Kuter 2013 oraz Gernsheimer 2010) były najczęstsze w początkowych tygodniach obserwacji, tracąc na częstości wraz z upływem czasu. Zależność dotyczy wszystkich typów krwawienia (w tym: epizody krwawienia we wszystkich stopniach nasilenia, epizody krwawienia o ciężkim nasileniu, epizody krwawienia w stopniu ≥ 2., epizody krwawienia w stopniu 1., epizody krwawienia w stopniu 2., epizody krwawienia w stopniu 3., krwawienie z nosa, wybroczyny, krwiaki, krwawienie z dziąseł).

Szczegółowe wyniki dotyczące wszystkich zdarzeń niepożądanych omówionych w publikacjach Bussel 2009, Kuter 2013 oraz Gernsheimer 2010 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu oparta na jednoramiennych badaniach eksperymentalnych (Busse 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
Zgony ogółem	Busse 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	3 (2,1)	142	3	b.d.
Zgony w podgrupie chorych po splenektomii	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	16 (5,5)	291	16	0,05
AEs ogółem			b.d.	b.d.	b.d.	0,02
Ciężkie AEs ogółem¹			135 (95,1)		b.d.	b.d.
Ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem			44 (31,0)		b.d.	b.d.
AEs związane z leczeniem o dużym nasileniu (3. stopień nasilenia) nie określone jako ciężkie (nie prowadzące do hospitalizacji lub sytuacji ratowania życia)	Busse 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	13 (9,2)	142	19	b.d.
AEs ogółem			6 (4,2)		b.d.	b.d.
AEs w podgrupie pacjentów po splenektomii			284 (97,6)	291	6933	21,28
Ciężkie AEs			b.d.	b.d.	b.d.	23,8
Ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem			117 (40,2)		b.d.	1,11
		1-24 tyg.	71 (24,4)		b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	33 (12,1)		b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	25 (10,3)		b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	16 (8,9)		b.d.	b.d.
		96-120 tyg.	8 (6,7)		b.d.	b.d.
		120-144 tyg.	6 (5,8)		b.d.	b.d.
		144-168 tyg.	4 (4,3)		b.d.	b.d.
		168-192 tyg.	3 (3,7)		b.d.	b.d.
		192-216 tyg.	0 (0,0)		b.d.	b.d.
		216-240 tyg.	0 (0,0)		b.d.	b.d.
		240-264 tyg.	2 (8,7)		b.d.	b.d.
		264-288 tyg.	0 (0,0)		b.d.	b.d.
AEs związane z zastosowanym leczeniem (ogółem)			103 (35,4)		b.d.	1,28
Ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem			24 (8,2)		b.d.	0,126
Ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem w podgrupie chorych po splenektomii			b.d.	b.d.	b.d.	0,170
Ciężkie zaburzenia zakrzepowe²			4 (2,8)		5	b.d.
Ciężkie ITP/krwawienia²			2 (1,4)		b.d.	b.d.
Ciężkie podwyższenie poziomu retykulin w szpiku kostnym	Busse 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	5 (3,5)	142	b.d.	b.d.
Ciężka trombocytopenia			4 (1,4)		b.d.	b.d.
Ciężkie podwyższenie poziomu retykulin w szpiku kostnym	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	4 (1,4)	292	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
AEs związane z zastosowanym leczeniem z wyjątkiem zaburzeń zakrzepowych oraz ITP/krwawień i podwyższonego poziomu retykuliny	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	11 (7,7)	142	16	b.d.
Ból głowy	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	52 (36,6)	142	177	1,8
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	111 (38,1)	291	b.d.	1,3
Zapalenie nosogardzieli	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	45 (31,7)	142	76	0,8
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	99 (34,0)	291	b.d.	0,6
Siniaki (stłuczenia)	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	43 (30,3)	142	107	1,1
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	90 (30,9)	291	b.d.	1,0
Zmęczenie	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	43 (30,3)	142	80	0,8
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	93 (32,0)	291	b.d.	0,8
Krwawienie z nosa	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	42 (29,6)	142	99	1,0
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	73 (25,1)	291	b.d.	0,7
Biegunka	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	36 (25,4)	142	63	0,6
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	73 (25,1)	291	b.d.	0,4
Ból stawów	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	35 (24,6)	142	72	0,7
Kaszel			32 (22,5)	142	50	0,5
Infekcja górnych dróg oddechowych	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	32 (22,5)	142	52	0,5
			Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	76 (26,1)	291
Wybroczyny	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5)	25 (17,6)	142	38	0,4
Ból pleców			24 (16,9)	142	28	0,3
Nudności			24 (16,9)	142	44	0,4
Zawroty głowy			23 (16,2)	142	31	0,3
Ból kończyn			23 (16,2)	142	38	0,4
Zapalenie zatok			22 (15,5)	142	36	0,4
Krwawienie z dziąseł			21 (14,8)	142	33	0,3
Pęcherze błony śluzowej jamy ustnej			20 (14,1)	142	41	0,4
Krwiak			18 (12,7)	142	30	0,3
Bezsenna			18 (12,7)	142	24	0,2
Obrzęk obwodowy			18 (12,7)	142	39	0,4
Wysypka			18 (12,7)	142	24	0,2
Ból			17 (12,0)	142	20	0,2
Wodnisty wyciek z nosa			17 (12,0)	142	52	0,5
Ból gardła i krtani			16 (11,3)	142	31	0,3
Ból w jamie brzusznej			15 (10,6)	142	26	0,3
Wymioty	15 (10,6)	142	19	0,2		
Epizody krwawienia (wszystkie stopnie nasilenia)	Bussel 2009	24 tyg.	60 (42,3)	142	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	37 (29,4)	126	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
		48-72 tyg.	22 (22,7)	97	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	13 (20,0)	65	b.d.	b.d.
	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	48 (47,5)	101	b.d.	5,4**
		24-48 tyg.	28 (30,1)	93	b.d.	2,3**
		48-72 tyg.	18 (23,0)	82	b.d.	1,7**
		72-96 tyg.	16 (20,5)	78	b.d.	1,7**
		96-120 tyg.	10 (15,2)	66	b.d.	1,1**
		powyżej 120 tyg.*	1 (2,9)	34	b.d.	0,5**
Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	166 (57,0)	291	897	2,75	
Epizody krwawienia o ciężkim nasileniu²	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	12 (8,5) ³	142	14	b.d.
Epizody krwawienia (≥2. stopnia nasilenia)	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	23 (22,8)	101	b.d.	2,0**
		24-48 tyg.	11 (11,8)	93	b.d.	0,5**
		48-72 tyg.	4 (4,9) **	82	b.d.	0,2**
		72-96 tyg.	1 (1,3) **	78	b.d.	0,1**
		96-120	4 (6,1) **	66	b.d.	0,3**
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0) **	34	b.d.	0,0**
Krwawienie z nosa	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	20 (19,8)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	8 (8,6)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	7 (8,5)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	8 (10,3)	78	b.d.	b.d.
		96-120	7 (10,6)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	1 (2,9)	34	b.d.	b.d.
Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i>)	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	12 (11,9)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	8 (8,6)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	4 (4,9)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	5 (6,4)	78	b.d.	b.d.
		96-120	1 (1,5)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
Krwawienie z dziąseł	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	9 (8,9)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	3 (3,2)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	3 (3,7)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	2 (2,6)	78	b.d.	b.d.
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
Krwiak	Gernsheimer 2010	1-24 tyg.	9 (8,9)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	2 (2,2)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	0 (0,0)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	1 (1,3)	78	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-tygodni
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
Pęcherze z krwią		1-24 tyg.	7 (6,9)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	3 (3,2)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	3 (3,7)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	2 (2,6)	78	b.d.	b.d.
		96-120	1 (1,5)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
		1-24 tyg.	6 (5,9)	101	b.d.	b.d.
Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i>)		24-48 tyg.	2 (2,2)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	2 (2,4)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	1 (1,5)	78	b.d.	b.d.
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
		1-24 tyg.	5 (5,0)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	0 (0,0)	93	b.d.	b.d.
Krwotok ze spojówek		48-72 tyg.	0 (0,0)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	0 (0,0)	78	b.d.	b.d.
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
		1-24 tyg.	1 (1,0)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	1 (1,1)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	0 (0,0)	82	b.d.	b.d.
Krwotok z przewodu pokarmowego		72-96 tyg.	0 (0,0)	78	b.d.	b.d.
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
		1-24 tyg.	1 (1,0)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	0 (0,0)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	0 (0,0)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	0 (0,0)	78	b.d.	b.d.
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
		powyżej 120 tyg.*	0 (0,0)	34	b.d.	b.d.
		1-24 tyg.	1 (1,0)	101	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	0 (0,0)	93	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	0 (0,0)	82	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	0 (0,0)	78	b.d.	b.d.
		96-120	0 (0,0)	66	b.d.	b.d.
Krwawienie z nosa	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	73 (25,1)	291	b.d.	0,712
Wybroczyny (ang. <i>petechiae</i>)			55 (18,9)	291	b.d.	0,310
Krwawienie z dziąseł			45 (15,5)	291	b.d.	0,233
Krwiak			38 (13,1)	291	b.d.	0,295
Wybroczyny (ang. <i>ecchymosis</i>)			26 (8,9)	291	b.d.	0,110
Krwotok z jamy ustnej			22 (7,6)	291	b.d.	0,114

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
Pęcherze z krwią			19 (6,5)	291	b.d.	0,123
Krwiak w miejscu iniekcji			15 (15,2)	291	b.d.	0,089
Krwotok miesięczkowy			14 (4,8)	291	b.d.	0,058
Krwotok z pochwy			14 (4,8)	291	b.d.	0,064
Plamica			12 (4,1)	291	b.d.	0,169
Krwotok z odbytu			12 (4,1)	291	b.d.	0,058
Krwotok			11 (3,8)	291	b.d.	0,034
Krwotok ze spojówek			8 (2,7)	291	b.d.	0,028
Krwotok z błony śluzowej			7 (2,4)	291	b.d.	0,037
Krwotok z przewodu pokarmowego			6 (2,1)	291	b.d.	0,025
Krwiomocz			5 (1,7)	291	b.d.	0,015
Krwioplucie			5 (1,7)	291	b.d.	0,018
Epizody krwawienia w 1. stopniu nasilenia**		1-24 tyg.	64 (22,0)	291	b.d.	b.d.
		24-48 tyg.	46 (16,9)	272	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	39 (16,0)	243	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	34 (18,9)	180	b.d.	b.d.
		96-120 tyg.	25 (21,0)	119	b.d.	b.d.
		120-144 tyg.	15 (14,4)	104	b.d.	b.d.
		144-168 tyg.	17 (18,1)	94	b.d.	b.d.
		168-192 tyg.	11 (13,6)	81	b.d.	b.d.
		192-216 tyg.	9 (16,7)	54	b.d.	b.d.
		216-240 tyg.	5 (17,9)	28	b.d.	b.d.
		240-264 tyg.	2 (8,7)	23	b.d.	b.d.
		264-288 tyg.	0 (0,0)	18	b.d.	b.d.
	Epizody krwawienia w 2. stopniu nasilenia**		1-24 tyg.	23 (7,9)	291	b.d.
		24-48 tyg.	21 (7,7)	272	b.d.	b.d.
		48-72 tyg.	14 (5,8)	243	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	5 (2,8)	180	b.d.	b.d.
		96-120 tyg.	7 (5,9)	119	b.d.	b.d.
		120-144 tyg.	5 (4,8)	104	b.d.	b.d.
		144-168 tyg.	7 (7,4)	94	b.d.	b.d.
		168-192 tyg.	6 (7,4)	81	b.d.	b.d.
		192-216 tyg.	4 (7,4)	54	b.d.	b.d.
		216-240 tyg.	3 (10,7)	28	b.d.	b.d.
		240-264 tyg.	1 (4,3)	23	b.d.	b.d.
		264-288 tyg.	1 (5,6)	18	b.d.	b.d.
Epizody krwawienia w 3. stopniu nasilenia**			1-24 tyg.	11 (3,8)	291	b.d.
		24-48 tyg.	5 (1,8)	272	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ROM			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 100 pacjentotygodni
		48-72 tyg.	4 (1,6)	243	b.d.	b.d.
		72-96 tyg.	2 (1,1)	180	b.d.	b.d.
		96-120 tyg.	2 (1,7)	119	b.d.	b.d.
		120-144 tyg.	2 (1,9)	104	b.d.	b.d.
		144-168 tyg.	1 (1,1)	94	b.d.	b.d.
		168-192 tyg.	1 (1,2)	81	b.d.	b.d.
		192-216 tyg.	1 (1,9)	54	b.d.	b.d.
		216-240 tyg.	1 (3,6)	28	b.d.	b.d.
		240-264 tyg.	1 (4,3)	23	b.d.	b.d.
		264-288 tyg.	1 (5,6)	18	b.d.	b.d.
Zaburzenia zakrzepowe ogółem	Gernsheimer 2010	max. 144 tyg.	4 (4,0)	101	8	0,08
Zawał mięśnia sercowego			1 (1,0)	101	2	0,02
Zakrzepica			2 (2,0)	101	2	0,02
Zamknięcie tętnicy wieńcowej			1 (1,0)	101	1	0,01
Septyczne zakrzepowe zapalenie żył obwodowych			1 (1,0)	101	1	0,01
Przejściowy atak niedokrwienny			1 (1,0)	101	1	0,01
Zatorowość płucna			1 (1,0)	101	1	0,01
Zaburzenia zakrzepowe/ zakrzepowo-zatorowe ogółem	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	7 (4,9) ⁴	142	b.d.	b.d.
Zaburzenia zakrzepowe ogółem	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	19 (6,5)	291	25 ⁵	0,08
Zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym: Zawał mięśnia sercowego			b.d.	b.d.	10	0,03
Zdarzenia związane z układem nerwowym⁶			b.d.	b.d.	6	0,01
Zdarzenia związane z zakrzepicą żylną⁷			b.d.	b.d.	9	0,03
Zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic			b.d.	b.d.	16	0,04
Przeciwciała przeciwko ROM	Bussel 2009	max. 156 tyg. (średnia 68,5 tyg.)	1 (0,7)	142	b.d.	b.d.
	Kuter 2013	max. 277 tyg. (średnia 110 tyg.)	2 (0,7) ⁸	291	b.d.	b.d.

*maksymalny czas trwania obserwacji wyniósł 144 tyg.; ¹ odnotowane u co najmniej 3 chorych; ² ciężkie działania niepożądane obejmowały zaburzenia zakończone zgonem, zagrażające życiu, wymagające zastosowania hospitalizacji lub wydłużenia czasu hospitalizacji, skutkujące utrzymującą się lub znaczącą niepełnosprawnością/nieudolnością, wady wrodzone/defekty urodzeniowe oraz inne istotne zagrożenie medyczne; ³ o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub śmiertelne zaburzenia krwi i układu chłonnego (analiza post-hoc); ⁴ 11 spośród 14 zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania; ⁵ u 6 chorych stwierdzono czynniki ryzyka; ⁶ 6 spośród 25 zdarzeń zostało uznanych przez badacza jako mające możliwy związek z terapią ROM (2 przypadki zawału mięśnia sercowego, 1 przypadek zakrzepicy żyły wrotnej, 1 przypadek zakrzepicy żył głębokich, 1 przypadek zatorowości płucnej oraz 1 przypadek zakrzepicy zatoki poprzecznej), 11 z 25 zdarzeń wystąpiło u chorych w wieku co najmniej 70 lat (w tym 10 przypadków zawału mięśnia sercowego), 7 z 25 przypadków wystąpiło w czasie 8 tygodni przyjmowania przez chorych leczenia ratunkowego; ⁷ w tym niedowład połowicy (1 przypadek), przejściowy udar niedokrwienny (2 przypadki), zdarzenie mózgowo-naczyniowe (2 przypadki), przejściowa utrata wzroku (1 przypadek); ⁸ zatorowość płucna (2 przypadki), zakrzepica żyły wrotnej (1 przypadek), zakrzep w cewniku (1 przypadek), zakrzepica żył głębokich (3 przypadki), zakrzepica zatoki poprzecznej (1 przypadek), zakrzepowe zapalenie żył (1 przypadek); ⁸ u jednego chorego przeciwciała przeciwko ROM odnotowano w 79 tyg., natomiast u drugiego – w 117 tyg.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy]

Wyniki analizy bezpieczeństwa ROM na podstawie badania obserwacyjnego**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa romiplostymu na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego Khellaf 2011**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)
Zgony	104 tyg.	72	4 (5,5)
Ból stawów			18 (25,0)
Zmęczenie			9 (12,5)
Nudności			5 (6,9)
Przejęciowa trombocytoza (> 400 x 10 ⁹ /l)			14 (19,4)
Przejęciowa trombocytoza (> 1000 x 10 ⁹ /l)			5 (6,9) ¹
Przemijający atak niedokrwienny mózgu			2 (2,7)
Uporczywe bóle głowy			1 (1,3) ²
Uporczywe bóle stawów			1 (1,3) ²
Zakrzepica żył głębokich			0 (0,0)

¹wynik podany w tabeli niezgodny z wynikiem opisanym w tekście publikacji Khellaf 2011, gdzie mowa jest o 3 pacjentach; ²zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia romiplostymem

Źródło: AKL Wnioskodawcy

Wyniki jednoramiennego badania Khellaf 2011 dotyczące bezpieczeństwa romiplostymu sugerują, że po 104 tygodniach leczenia przedmiotowym lekiem najczęściej występują bóle stawów (25%) oraz przejęciowa trombocytoza > 400 x 10⁹/l (19,4%). Wśród 72 pacjentów poddanych obserwacji u dwóch chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, w których konsekwencji pacjenci musieli zaprzestać leczenia (uporczywe bóle głowy oraz uporczywe bóle stawów).

Wyniki analizy bezpieczeństwa ROM na podstawie zbiorczego zestawienia 13 badań klinicznych**Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa romiplostymu oparta na zbiorczej analizie 13 badań klinicznych (Rodeghiero 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ROM;		Zdarzenia ogółem (na 100 pacjento-lat)		
		N	n (%)			
AEs prowadzące do zgonu	do 260 tyg.	653	24 (3,7)	24 (2,6)		
Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu			Zawał serca	3 (0,5)	b.d. (0,3)	
			Zapalenie płuc	2 (0,3)	b.d. (0,2)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z terapią			4 (0,6)	b.d. (0,4)		
AEs ogółem			602 (92,2)	12 361 (1 341,4)		
Ciężkie AEs			207 (31,7)	599 (65,0)		
Najczęstsze AEs			Ból głowy	b.d.	b.d. (79,2)	
			Zmęczenie	b.d.	b.d. (44,7)	
			Zapalenie nosogardzieli	b.d.	b.d. (35,9)	
AEs związane z zastosowanym leczeniem			325 (49,8)	1 276 (138,5)		
Ciężkie AEs związane z zastosowanym leczeniem			41 (6,3)	78 (8,5)		
Zaćma			11 (1,7)	b.d. (1,2)		
Tworzenie przeciwciał p. ROM			2 (0,3)	b.d. (1,2)		
Epizody krwawienia ogółem			352 (53,9)	1779 (193,1)		
Epizody krwawienia przy liczbie płytek krwi ≥ 50 x 10 ⁹ /l			b.d.	435 (b.d.)		
Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy)			49 (7,5)	b.d. (11,2)		
Ciężkie krwawienia			49 (7,5)	b.d. (11,6)		
Przypadki krwawienia (stopień 3. lub wyższy)			4-26 tyg.	653	32 (4,9)	-
			27-52 tyg.	467	21 (4,5)	-
	53-78 tyg.	356	6 (1,7)	-		
	79-104 tyg.	271	2 (0,7)	-		
	105-156 tyg.	141	2 (1,4)	-		
	157-208 tyg.	89	1 (1,1)	-		
Ciężkie krwawienia	209-260 tyg.	27	1 (3,7)	-		
	4-26 tyg.	653	31 (4,7)	-		
	27-52 tyg.	467	18 (3,9)	-		

	53-78 tyg.	356	2 (0,6)	-
	79-104 tyg.	271	3 (1,1)	-
	105-156 tyg.	141	2 (1,4)	-
	157-208 tyg.	89	1 (1,1)	-
	209-260 tyg.	27	0 (0,0)	-
Zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą	do 260 tyg.	653	39 (5,9)	b.d. (7,5)
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z zakrzepicą			32 (4,9)	b.d. (4,8)
Działania niepożądane związane z zakrzepicą			19 (2,9)	27 (2,9)
Zakrzepica	4-26 tyg.	653	22 (3,4)	-
	27-52 tyg.	467	7 (1,5)	-
	53-78 tyg.	356	6 (1,7)	-
	79-104 tyg.	271	4 (1,5)	-
	105-156 tyg.	141	5 (3,5)	-
	157-208 tyg.	89	1 (1,1)	-
	209-260 tyg.	27	0 (0,0)	-
Retykulina w szpiku kostnym	do 260 tyg.	653	12 (1,8) ¹	12 (1,3)
Kolagen w szpiku kostnym			1 (0,2)	1 (0,1)
Nowotwory ogółem*			14 (2,1)	20 (2,2)
Nowotwory związane z leczeniem			3 (0,5)	3 (0,3)
Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego			5 (0,8)	6 (0,7)
Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego związana z leczeniem			1 (0,2)	1 (0,1)

¹ 11 zdarzeń uznano za działania niepożądane (1,7% chorych, 1,2 zdarzeń na 100 pacjento-lat); ² niezgodność z wynikiem przedstawionym w tekście, gdzie wymieniono 2 przypadki (0,2 na 100 pacjento-lat).
[Źródło: AKL Wnioskodawcy]

Ze zbiorczej analizy wyników badań klinicznych nad romiplostymem wynika, że zdarzenia niepożądane ogółem występują u 92,2% pacjentów biorących udział w I, II lub III fazie CT, natomiast zdarzenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem rejestrowano u 49,8% wszystkich uczestników. Na tle wszystkich analizowanych punktów końcowych najczęściej występowały epizody krwawienia ogółem (193,1/100 pacjento-lat) oraz krwawienia w stopniu 3. lub wyższym (7,5%). Można również zaobserwować, że częstość występowania krwawień w stopniu ≥ 3 , która rejestrowana była regularnie w trakcie trwania badań, zmniejsza się wraz z upływem czasu z 4,9% na początku obserwacji (4-26 tydz.) do 3,7% pod koniec obserwacji (209-260 tydz.). Podobna tendencja obserwowana jest również w przypadku ciężkich krwawień oraz zakrzepicy.

W wyżej opisanych badaniach (Kuter 2013 oraz Bussel 2009) podano również dane dotyczące poziomu retykuliny w szpiku wśród pacjentów leczonych romiplostymem. Ze względu na sposób prezentacji danych, informacje na temat tego punktu końcowego przedstawiono formie opisowej. Poniżej zamieszczono informacje zawarte w AKL Wnioskodawcy:

„W badaniu *Bussel 2009* badanie szpiku kostnego zostało przeprowadzone w czasie trwania badania u 16 chorych. Dziewięciu chorych uczestniczyło w dodatkowym prospektywnym badaniu zaprojektowanym w celu oceny wpływu leczenia ROM na morfologię szpiku kostnego u chorych z ITP. Biopsje na początku badania były możliwe do oceny u 8 chorych. Retykulina wybarwiła się na początku badania jedynie u jednego chorego (wybarwienie miało charakter łagodnego). U 6 chorych wyniki biopsji były możliwe do oceny zarówno na początku, jak również w okresie obserwacji. Retykulina nie wybarwiła się u 5 z 6 chorych. U jednego chorego w czasie 3 miesięcy terapii ROM retykulina uległa zmianie z braku do łagodnego wybarwienia. Wybarwienie trichromem było oceniane u 8 chorych na początku badania oraz u 7 w okresie obserwacji. We wszystkich przypadkach nie stwierdzono wybarwienia.

Obecność lub wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym stwierdzono w preparatach pobranych od 8 chorych (jeden spośród nich brał udział w dodatkowym badaniu prospektywnym). U 5 chorych obecność retykuliny w szpiku kostnym uznano za ciężkie działanie niepożądane.

Wybarwienie trichromem przeprowadzone u jedynie 4 chorych było negatywne dla formowania się kolagenu I typu. Immunofenotypowanie, które wykonano tylko u 3 chorych oraz badania cytogenetyczne przeprowadzone u 5 chorych nie wykazały nieprawidłowości klonalnych.

Nie obserwowano żadnych objawów klinicznych związanych z retykuliną w szpiku kostnym. Generalnie, obecność retykuliny w szpiku kostnym była związana z wcześniejszą splenektomią, wcześniejszą ekspozycją na wielokrotne terapie stosowane w związku z ITP, względnie wysokimi dawkami ROM oraz minimalną odpowiedzią płytkową na leczenie, jak również prawdopodobnie z obecnością jądrazstych czerwonych krwi-

nek. Wydaje się, że inne zmienne, takie jak wiek, płeć oraz współistniejąca steroidoterapia nie mają związku z retykuliną w szpiku kostnym.

Z kolei w badaniu Kuter 2013 biopsja szpiku kostnego została przeprowadzona u 38 chorych (40 biopsji). Stwierdzono, że wzrost poziomu retykuliny w szpiku kostnym nastąpił u 11 chorych (12 biopsji). W ocenie badacza 4 z nich zostały uznane za zdarzenia niepożądane. U jednego z chorych poziom retykuliny unormował się w czasie 4 miesięcy, u 8 chorych pozostał podwyższony do końca okresu obserwacji, natomiast 3 chorych nie było obserwowanych. U chorych z podwyższonym poziomem retykuliny w szpiku kostnym w porównaniu z 27 chorymi, u których poziom retykuliny nie był podwyższony, wiek był taki sam (średnia 53 lata), czas leczenia ROM był krótszy (74 tyg. vs 126 tyg.), mniejszy odsetek uzyskiwał odpowiedź płytkową na leczenie (82% vs 100%) oraz wyższy był odsetek chorych po splenektomii (73% vs 48%).

Analiza biopsji w kierunku kolagenu typu I nie wykazała jego obecności w żadnej z nich. Nie stwierdzono również choroby mieloproliferacyjnej. Przy czym nie wszystkie biopsje były analizowane pod względem kolagenu typu I. Odnotowano jedno doniesienie o mielofibrozie, jednak doniesienie to było oparte bardziej na zwiększonym wybarwianiu się retykuliny niż na wybarwianiu za pomocą trichromu.”

Ocena bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie

Informacje zawarte w AKL Wnioskodawcy:

[Redacted content]

[Redacted content]



3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej romiplostym w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia.

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych oraz przeglądu systematycznego medycznych baz danych stwierdzono, że odpowiednim komparatorem dla romiplostymu w określonej wnioskami populacji jest eltrombopag (który nie jest aktualnie przedmiotem refundacji we wnioskowanym wskazaniu) oraz placebo. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących romiplostym z eltrombopagiem ani z innymi aktywnymi komparatorami. Odnaleziono natomiast badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ROM w porównaniu z PLC/BSC, a także badanie mające służyć pośredniemu porównaniu z ELT (ELT vs. PLC). W konsekwencji, analizę efektywności klinicznej romiplostymu w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, przeprowadzono w trzech etapach:

1. Porównanie bezpośrednio ROM vs. PLC (Kuter 2008);
2. Porównanie pośrednio ROM vs. ELT (Kuter 2008, Cheng 2011);
3. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej na podstawie jednoramiennych badań eksperymentalnych (Bussel 2009, Gernsheimer 2010, Kuter 2013) oraz badania obserwacyjnego (Khellaf 2011).

Należy podkreślić, że ze względu na ograniczoną dostępność badań dotyczących ROM w populacji pacjentów chorych na ITP po splenektomii, większość prób klinicznych analizuje grupy tych samych chorych, co powoduje zbliżone wyniki we wszystkich włączonych badaniach, dotyczących efektywności romiplostymu.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników próby klinicznej Kuter 2008a stwierdzono istotną statystycznie różnicę świadczącą na korzyść romiplostymu względem placebo w następujących surogatowych punktach końcowych:

- Odpowiedź płytkowa ogółem: OR: 22,20 (95% CI: 7,84; 62,83);
- Długotrwała odpowiedź płytkowa: OR: 7,23 (95% CI: 2,19; 23,87);
- Długotrwała odpowiedź płytkowa łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe: OR: 16,52 (95% CI: 2,03; 134,69);
- Długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM: OR: 6,42 (95%CI: 1,78; 23,20);
- Przemijająca odpowiedź płytkowa: OR: 7,55 (95% CI: 2,34; 24,35);
- Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową: MD: 12,10 (95% CI: 9,74; 14,46);

a także w zakresie punktów końcowych związanych z oceną jakości życia:

- Zdrowie fizyczne:

- Objawy: MD: 10,37 (95% CI: 1,45; 19,29);
- Niepokój: MD: 20,25 (95% CI: 4,49; 36,01);
- Aktywność społeczna: MD: 19,26 (95% CI: 2,61; 35,91);
- Zdrowie reprodukcyjne kobiet ogółem: MD: 22,23 (95% CI: 4,22; 40,24).

Porównanie pośrednie romiplostymu i eltrombopagu przez placebo wykazało znamienne istotną różnicę w zakresie szansy wystąpienia odpowiedzi płytkowej ogółem: OR: 22,20 (95% CI: 7,84; 62,83). Wyniki porównania pośredniego ROM vs. ELT należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na średni poziom homogeniczności porównywanych prób klinicznych.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w porównaniu do placebo w populacji pacjentów poddanych splenektomii, zidentyfikowano następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- Wszystkie epizody związane z krwawieniem: RR: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69);
- Zastosowanie immunoglobuliny jako leku ratunkowego związane z epizodem krwawienia: RR: 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17).

Przeanalizowano również dane dotyczące szerszej populacji, w której uwzględniono zarówno chorych po splenektomii jak i bez przeprowadzonej wcześniej splenektomii. Zidentyfikowano na tej podstawie różnice dotyczące wymienionych poniżej punktów końcowych, dla których wyniki osiągnęły poziom znamienności statystycznej:

- Ból głowy: OR: 2,98 (95% CI: 0,82; 10,89);
- Ból mięśni: OR: 4,78 (95% CI: 0,95; 24,08);
- Zawroty głowy: OR: 5,27 (95% CI: 1,62; 17,14);
- Ból brzucha: OR: 4,91 (95% CI: 1,16; 20,69);
- Niestrawność: OR: 4,71 (95% CI: 0,83; 26,85);
- Bóle mięśni: OR: 6,67 (95% CI: 0,84; 53,17);
- Czas do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem: HR: 0,55 (95% CI: 0,36; 0,86).

Porównanie pośrednie z eltrombopagiem wykazało następujące istotne statystycznie różnice w zakresie punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanych leków:

- Bezsenność: OR: 11,05 (95% CI: 1,29; 94,98);
- Zawroty głowy: OR: 15,06 (95% CI: 2,71; 83,51);
- Niestrawność: OR: 22,43 (95% CI: 1,97; 255,23).

Wszystkie z powyżej przedstawionych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych interwencji świadczą na niekorzyść romiplostymu w porównaniu do komparatora.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazę Medline oraz dodatkowo Cost-Effectiveness Registry (CEAR) oraz NICE. Nie przeszukano innych potencjalnych źródeł danych, takich jak bazy Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) oraz NIHR (National Institute for Health and Research), a także portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 31 października 2013 r. w bazie Medline oraz 25 listopada 2013 r. w bazach CEAR oraz NICE.

Spośród 45 uzyskanych rekordów 3 pozycje włączono do dalszej analizy po dokonaniu selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 2 opracowania (tabela poniżej) dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate (romiplostym) stosowanego u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Tabela 34. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Lee 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Amgen (Europe) GmbH</p>	Irlandia	Romiplostym vs. eltrombopag/standardowa terapia (obejmująca początkowo rytuksymab u 80% pacjentów, po jego nieskuteczności azatioprynę u 59%, następnie mykofenolan mofetilu (37%) i ostatecznie cyklosporynę (4%))	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 4% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Romiplostym okazał się dominujący , przynosząc oszczędności w wysokości €13 258 oraz €22 673 oraz zysk QALY rzędu 0,76 oraz 1,17 w porównaniu odpowiednio z eltrombopagiem oraz standardową terapią. Prawdopodobieństwo, że romiplostym jest kosztowo-użyteczny przy progu opłacalności w wysokości €30 000 per QALY wyniosło 90% dla porównania z eltrombopagiem oraz 96% dla porównania ze standardową terapią.
<p>Mowatt 2009 <u>Źródła finansowania:</u> HTA programme na zlecenie NICE</p>	Wielka Brytania	Romiplostym vs. standardowa terapia zgodna z wytycznymi (w pierwszej kolejności „watch and rescue”)	Analiza kosztów-użyteczności Model kohortowy Perspektywa: płatnika publicznego	ICUR: £14 655 per QALY u pacjentów po splenektomii Wyniki charakteryzują się dużą niepewnością - analiza wrażliwości wykazała, że przy zastąpieniu strategii „watch and rescue” aktywnym komparatorem jako alternatywą dla romiplostymu ICUR wzrasta do £29 771 per QALY, a w wariancie maksymalnym aż do £131,017 per QALY. Wnioski: Brak jest wiarygodnych dowodów na kosztową-użyteczność romiplostymu w dłuższym horyzoncie czasowym.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Nplate (romiplostym) stosowanego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)

splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z:

- brakiem stałej terapii (BST) przy założeniu stosowania jedynie doraźnego leczenia ratującego (strategia „*watch and rescue*”) lub
- eltrombopagiem.

Populacja, interwencja i komparatory zostały zatem zdefiniowane jak w analizie efektywności klinicznej, przy czym w badaniach włączonych do analizy klinicznej w grupie kontrolnej uwzględniano placebo (chorzy zwykle mogli otrzymywać leczenie wspomagające, w tym leczenie ratunkowe ale nie było one konkretnie zdefiniowane), które w analizie ekonomicznej wnioskodawca utożsamia z BST.

Tabela 35. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia
------------------	---

Interwencja	<p>Romiplostym (ROM) w dawce początkowej 1µg/kg mc. raz w tygodniu. Zgodnie z ChPL cotygodniowa dawka jest następnie dostosowywana przez zwiększanie jej o 1 µg/kg mc. do czasu, kiedy chory osiągnie liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 µg/kg mc. W analizie na podstawie badania Kuter 2010 przyjęto, że średnie zużycie leku Nplate przy jednym podaniu kształtuje się na poziomie 0,98 fiołki o zawartości 250 µg. Jest to zgodne z badaniem Kuter 2008, gdzie mediana dawki koniecznej do utrzymania pożądanej liczby płytek krwi u pacjentów po splenektomii wynosiła 3 µg ROM na kg mc. tygodniowo, co przy przyjętej masie ciała chorego na poziomie 81 kg daje średnią dawkę leku wynoszącą 243 µg.</p> <p>Komentarz analityka AOTM:</p> <p>Zwraca uwagę, że koszt substancji czynnej w terapii ROM obliczono przy założeniu braku strat leku (termin przydatności otwartego opakowania leku Nplate wynosi tylko 24h). Zgodnie z obowiązującymi zasadami rozliczeniu podlegają wyłącznie podane lub wydane substancje czynne, których ilość odpowiada schematowi dawkowania w danym programie, z uwzględnieniem odpowiednich parametrów (w przypadku romiplostymu – masy ciała). Implikuje to, że koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu NFZ, tym niemniej nawet przy założeniu, że świadczenia związane z terapią ROM będą realizowane w taki sposób by kilku pacjentów w danym ośrodku przyjmowało lek jednego dnia całkowite wyeliminowanie strat leku wydaje się bardzo utrudnione – można oczekiwać, że w każdym województwie podanych terapii ROM będzie tylko kilku chorych i efektywne „skumulowanie” podawanego im leku może nie być możliwe, a wówczas istnieje ryzyko, że świadczeniodawcy mogą przenosić na płatnika koszty niewykorzystanych części opakowań. Dodatkowo, niepewne wydaje się założenie odnośnie średniej tygodniowej dawki leku – dane o przeciętnym dawkowaniu w publikacji Kuter 2008 zostały przedstawione wyłącznie na wykresach i dotyczą 24 tyg. okresu obserwacji.² Dane z badań obserwacyjnych wskazują na wyższe zużycie leku, np. zgodnie z publikacją Khellaf 2011, w której przedstawiono wyniki 2-letniego badania dotyczącego zastosowania romiplostymu w ramach standardowo prowadzonej praktyki klinicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii i farmakoterapii lub pacjentów, u których splenektomia nie jest wskazana, średnia tygodniowa dawka ROM wynosiła $4,7 \pm 2,1$ µg/kg mc. po roku przyjmowania leku (u 52 pacjentów wciąż przyjmujących leczenie) i $5,1 \pm 2,8$ µg/kg po dwóch latach terapii (u 45 pacjentów wciąż otrzymujących lek). Wskazuje to na wzrost dawkowania romiplostymu w trakcie trwania terapii, co może wiązać się z zużyciem ponad 1 fiołki leku, co z kolei miałyby wymierny wpływ na koszty. Dawki stosowane w badaniu Khellaf 2011 są wciąż znacznie niższe niż opisane w publikacji Bussel 2009 gdzie średnia tygodniowa dawka wynosiła $5,9 \pm 3,9$ µg/kg mc (przy średnim czasie leczenia wynoszącym $68,5 (\pm 39,4)$ tyg).³ W badaniu typu <i>extension</i> o najdłuższym okresie obserwacji - Kuter 2013, podającym wyniki dla okresu do 5 lat przyjmowania ROM, średnia dawka ROM wynosiła ok. 5 do 8 µg/kg. Opublikowany wykres dotyczący dawkowania ilustruje, że z upływem czasu dawka ROM wykazuje tendencję wzrostową. Średnia zużywana dawka leku była najwyższa w kohorcie I, tj. kohorcie z największym udziałem pacjentów po splenektomii (79%). W projekcie programu terapeutycznego uwzględniono możliwość dynamicznego dostosowywania dawki zgodnie z ChPL, a więc do wysokości 10 µg na kg mc.</p> <p>Ponadto, zastrzeżenia może budzić przyjęcie masy ciała pacjentów w modelu na 81 kg na podstawie badania Kuter 2008 (wielkość tą wyliczono jako średnią ważoną – liczbą pacjentów – z uwzględnieniem masy ciała chorych po splenektomii w grupie romiplostymu (mediana=77 kg) i placebo (mediana=89kg)). Charakter dostępnych danych (informacja o medianie), przy braku danych o średniej masie ciała, oraz fakt, że w badaniu uczestniczyły ośrodki z USA oraz Europy, może sugerować, że stosowanie parametru z badania Kuter 2008 jako przeciętnej masy ciała polskich pacjentów może być obciążone błędem. Przyjęta wartość średniej masy ciała ma duże znaczenie dla ustalenia średniej dawki technologii wnioskowanej, ale również dla ustalenia średniej dawki stosowanych w ramieniu komparatora kosztownych dożylnych immunoglobulin, podawanych w dawce w stanach nagłych 1g/kg przez 2-3 dni, bądź 0,4 g/kg przez 3 dni.</p>
-------------	---

² W badaniu Kuter 2008 wykazano, że w grupie placebo podczas pierwszych 12 tyg. leczenia średnia dawka leku wzrosła do powyżej 10 µg/kg, podczas gdy w grupie ROM utrzymywała się na poziomie 3-4 µg/kg. W grupie pacjentów po splenektomii, u 95% chorych w grupie placebo zwiększano dawkę 3 lub więcej razy w ciągu 12 tyg. leczenia, w grupie ROM miało to miejsce w 45% przypadków.

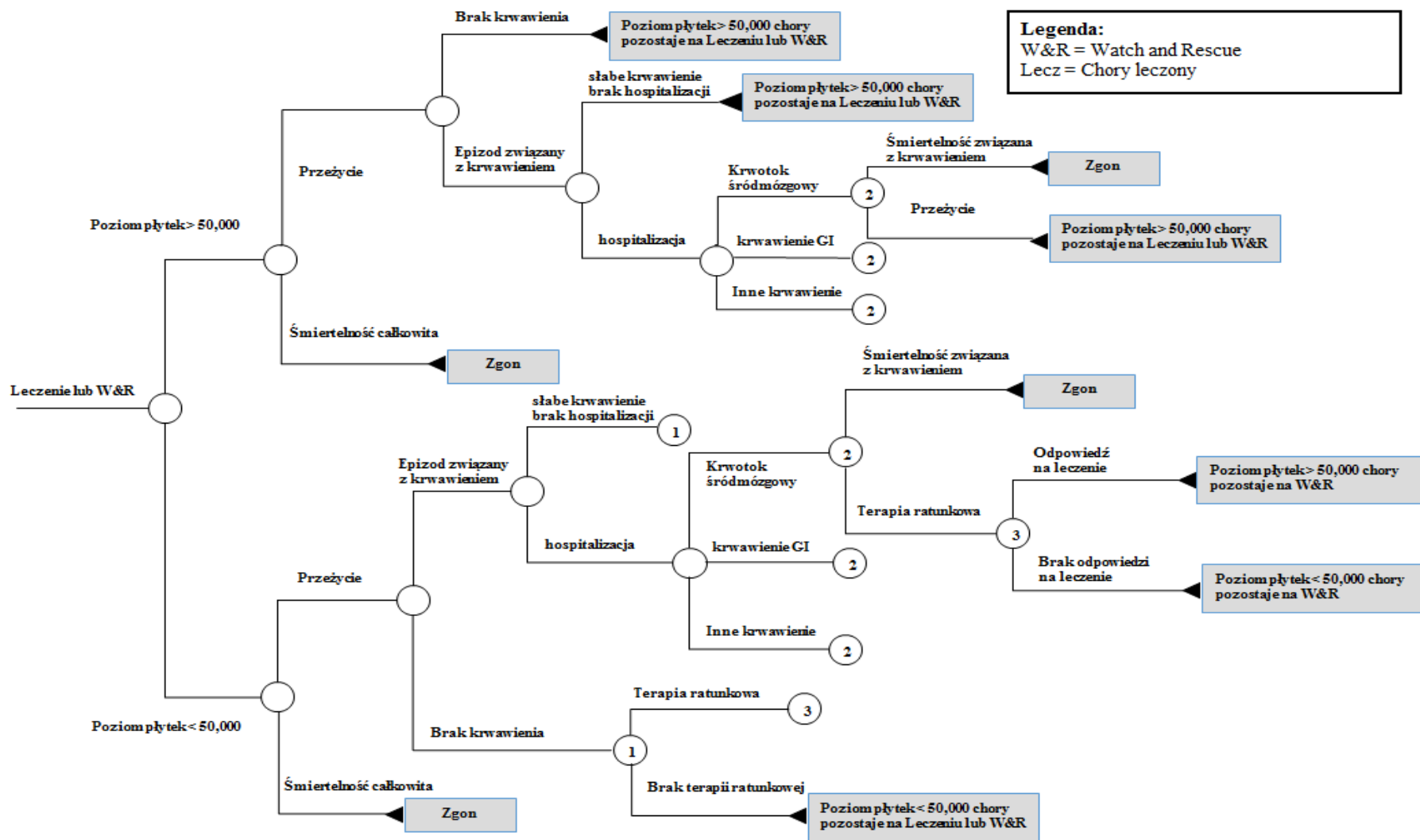
³ Aczkolwiek populacja w badaniu Bussel 2009 nie odpowiada założeniom analizy.

Komparator	<ul style="list-style-type: none"> •Brak stałej terapii – stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego (BST); •Eltrombopag (ELT). <p>Przyjęto, że w ramach leczenia ratunkowego stosowane są następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dożylnie immunoglobuliny w średniej dawce 189 g na cykl; - metyloprednizolon w dawce 2,5 g na cykl. <p>Natomiast w odniesieniu do eltrombopagu, na podstawie ChPL Revolade, zalecana dawka początkowa ELT wynosi 50 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia dawkę dostosowuje się, aż do osiągnięcia liczby płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę. W analizie na podstawie raportu Eltrombopag STA 2009 przyjęto średnią dobową dawkę ELT na poziomie 54,9 mg (1 537,2 mg na cykl).</p>
Miara efektów zdrowotnych	QALY
Użyteczność stanów zdrowia	<p>Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie publikacji Szende 2010, w której dla oceny jakości życia pacjentów z ITP wykorzystano kwestionariusz opisowy, który posłużył wyznaczeniu wartości użyteczności, jaką przypisują stanom zdrowia skojarzonym z małopłytkowością przedstawiciele populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii (w badaniu udział wzięło 359 respondentów). W badaniu posłużono się metodą handlowania czasem; stany zdrowia zróżnicowane zostały ze względu na poziom płytek krwi, ryzyko krwawienia (o dowolnym stopniu nasilenia) i kluczowe działania niepożądane. Wartości z publikacji Szende 2010 uzupełniono o wartości z publikacji Lee 2013 dla stanów krwotok z przewodu pokarmowego i pozostałe krwotoki wymagające hospitalizacji.</p>
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności (oraz analiza kosztów-konsekwencji)
Perspektywa	<p>Płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzona (NFZ + pacjent).</p> <p>Ze względu na sposób finansowania w ramach programu lekowego wyniki są bardzo zbliżone bez względu na analizowaną perspektywę (świadczeniobiorca ponosi wyłącznie część kosztów związanych z leczeniem ratunkowym).</p>
Horyzont czasowy	Dożywotni (40-letni)
Dyskontowanie	<p>5% - dla kosztów</p> <p>3,5% - dla efektów zdrowotnych</p>
Uwzględnione kategorie kosztów	<p>W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty leku, koszty przepisania i podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia krwawień. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżnicujące. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 23 grudnia 2013 r. na dzień 1 stycznia 2014 r. Cenę jednostkową ROM uzyskano od Zamawiającego. Ceny detaliczne dwóch dostępnych prezentacji leku Revolade (eltrombopag), 25 mg i 50 mg, zaczerpnięto z bazy leków portalu Medycyna Praktyczna, a następnie wyznaczono cenę hurtową brutto, która na mg substancji wyniosła 8,34 zł. Natomiast zgodnie z ocenianymi przez Agencję w czerwcu br. wnioskami refundacyjnymi dla leków Revolade (eltrombopag), 25 mg i 50 mg, proponowana cena hurtowa brutto za mg substancji jest niższa niż uwzględniona w analizie wnioskodawcy dla leku Nplate i wynosi ████████ bez RSS.</p>
Instrument podziału ryzyka	Nie dotyczy

Model	<p>W analizie wykorzystano niejednorodny model Markowa wykonany w programie MS Excel 2010.</p> <p>W modelu uwzględniono 4 główne stany zdrowia, w obrębie których wyodrębniono poszczególne podstany:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poziom płytek krwi < 50 000/μl; 2. Odpowiedź na leczenie (poziom płytek krwi > 50 000/μl); <ul style="list-style-type: none"> • Brak krwawień; • Krwawienie łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego); • Krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji); • Krwotok z przewodu pokarmowego (wymagający hospitalizacji); • Pozostałe krwawienia (wymagające hospitalizacji). 3. Brak odpowiedzi na leczenie (poziom płytek krwi < 50 000/μl); <ul style="list-style-type: none"> • Brak krwawień; • Krwawienie łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego); • Krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji); • Krwotok z przewodu pokarmowego (wymagający hospitalizacji); • Pozostałe krwawienia (wymagające hospitalizacji). 4. Zgon. <p>Chorzy trafiają do modelu w stanie Poziom płytek krwi < 50 000/μl. Następnie przy zastosowaniu odpowiednich prawdopodobieństw w każdym cyklu przemieszczają się pomiędzy możliwymi stanami w modelu. Stan Zgon jest stanem absorbującym.</p> <p>Przyjęto 4-tygodniową długość cyklu modelu. Każdemu stanowi przypisano odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności.</p> <p>Schemat modelu ekonomicznego przedstawia się na rysunku poniżej.</p>
Analiza wrażliwości	<p>Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu parametrów o największej niepewności oszacowania na ostateczny wynik analizy. Badano wpływ modyfikacji takich parametrów jak: roczna stopa dyskontowa, horyzont czasowy analizy, średni wiek chorych rozpoczynających leczenie, masa ciała chorych, dawka ROM (liczba fiolek w jednym podaniu), łączna dawka IVIG zażywana podczas jednej terapii ratunkowej, wybór funkcji parametrycznej dla odpowiedzi na leczenie, wartości użyteczności stanów zdrowia, struktura leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego, a dla porównania z eltrombopagiem dodatkowo dawka ELT oraz odpowiedź na leczenie ELT.</p> <p>Nie wykonano probabilistycznej analizy wrażliwości.</p>

Poniższy schemat przedstawia strukturę modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

Schemat 1. Struktura modelu ekonomicznego



W tabeli poniżej zebrano natomiast kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło	
Horyzont czasowy	Dożywni (40 lat)		Założenie modelu	
Średnia masa ciała chorych (kg)	81,00		Badanie Kuter 2008	
Wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	52,67		Badanie Kuter 2008	
Skuteczność kliniczna				
Odpowiedź płytkowa ogółem/prawdopodobieństwo przejścia ze stanu początkowego do stanu Odpowiedź na leczenie				
ROM	0,786		Kuter 2008, Eltrombopag NICE 2013, Cooper 2012, Cooper 2013, Zhang 2008	
BST	0,000			
ELT	0,355			
Brak odpowiedzi płytkowej ogółem/prawdopodobieństwo przejścia ze stanu początkowego do stanu Brak odpowiedzi na leczenie				
ROM	0,214		Prawdopodobieństwo przeniesienia się do stanu Brak odpowiedzi na leczenie zostało wyznaczone jako różnica jedności i prawdopodobieństwa Odpowiedzi na leczenie	
BST	1,000			
ELT	0,645			
Struktura i skuteczność stosowania IVIg oraz sterydów jako terapii ratunkowej				
Leczenie ratunkowe	Prawdopodobieństwa uzyskania poziomu płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$	Odsetek chorych korzystających z danego leczenia ratunkowego		Weitz 2012, przegląd literatury
		ROM	PLC	
IVIg	80,53%	44,44%	82,00%	
IV sterydy	45,96%	55,56%	18,00%	
Koszty [PLN]				
CHB ROM (fiolka)			Dane Wnioskodawcy	
CHB/mg ELT	8,34		Baza leków Medycyny Praktycznej http://bazalekow.mp.pl/eki/item.html?item_id=74479&id=27554 ; Ustawa o refundacji	
Koszt przetoczenia 1 g IVIG	312,00		Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach NFZ	
CHB/g metyloprednizolonu	200,75		Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 23 grudnia 2013 r. na dzień 1 stycznia 2014 r.	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Koszty podania i przepisania – ROM ⁴	104,00		Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach NFZ, Charakterystyka produktu leczniczego Npłate, badanie Kuter 2010
Koszty podania i przepisania - ELT	104,00		Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach NFZ, dane Wnioskodawcy
Koszty podania i przepisania - IVIG	260,00		Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach NFZ
Koszty podania i przepisania IV sterydy (metylo-prednizolon)	31,50		Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach NFZ
Użyteczności stanów zdrowotnych			
Poziom płytek > 50x10 ⁹ /l	Stan początkowy – jakość życia taka sama, jak w przypadku braku odpowiedzi na leczenie		Założenie modelu
Zgon	0		Założenie modelu
Odpowiedź na leczenie (poziom płytek > 50 000/μl)			
Brak krwawień	0,863		Szende 2010
Krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego)	0,734		
Krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji)	0,038		
Krwotok z przewodu pokarmowego (wymagający hospitalizacji)	0,540		Założenie (przyjęto taką samą wartość jak dla stanu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie)
Pozostałe krwawienia (wymagające hospitalizacji)	0,540		
Brak odpowiedzi na leczenie (poziom płytek < 50 000/μl)			
Brak krwawień	0,841		Szende 2010
Krwawienia łagodne (wymagające leczenia ambulatoryjnego)	0,732		
Krwotok śródmózgowy (wymagający hospitalizacji)	0,038		
Krwotok z przewodu pokarmowego (wymagający hospitalizacji)	0,540		Lee 2103

⁴ Jest to jednorazowy koszt podania i przepisania ROM w trybie ambulatoryjnym, przy czym w analizie wnioskodawcy założono (na podstawie sposobu dostosowywania dawki i w związku z możliwością administracji domowej), że chorzy korzystając będą ze świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego” tylko do 12 tygodnia (3 cyklu) co tydzień, a od 13 tygodnia (4 cyklu), chorzy u których stwierdzono ustabilizowanie się liczby płytek (na podstawie badania Kuter 2010 odsetek tych chorych oszacowano na 70%) otrzymywać będą jedno świadczenie w cyklu.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Pozostałe krwawienia (wymagające hospitalizacji)	0,540	

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- ELT nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu. Należy jednak odnotować fakt, iż w wydanej w 2012 r. Rekomendacji Prezes AOTM przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości odnośnie rozważenia możliwości finansowania eltrombopagu w ramach programu lekowego w przedmiotowym wskazaniu (pod warunkiem zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, oraz ścisłego monitorowania programu w zakresie kryteriów włączenia chorych do leczenia), co wskazuje, że w przyszłości może być on refundowaną opcją terapeutyczną. Dlatego też analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch opcjach:
 - opcja I – brak refundacji ELT, wówczas właściwe jest porównanie ROM z brakiem stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego);
 - opcja II – refundacja ELT, wówczas właściwe jest porównanie ROM z brakiem stałej terapii (stosowanie jedynie doraźnego leczenia ratującego) oraz z ELT.
 W przypadku opcji zakładającej, że ELT będzie finansowany w analizowanym wskazaniu, na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto hipotetyczne założenie, że lek ten zacząłby być finansowany na zasadach równorzędnych z ROM to jest w ramach programu lekowego w identycznym wskazaniu (zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTM).
- W konstrukcji modelu przyjęto, że jakość życia chorych oraz wszelkie prawdopodobieństwa wystąpienia krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej zależą będą nie od stosowanej interwencji natomiast od poziomu płytek krwi chorego. Dlatego też wykorzystywano punkty końcowe przedstawione w analizie klinicznej i opisywanych publikacjach, które różnicowały nie tyle stosowane interwencje co grupę chorych uzyskującą odpowiedź na leczenie z grupą nie uzyskującą odpowiedzi (chorzy z płytkami powyżej i poniżej 50 000/ μ l).
- Model wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 521 cykлом. Przyjęto więc czas modelowania równy 521 cykлом, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).
- Na podstawie wytycznych Provan 2010 przyjęto, że średni czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ROM wynosi 1 – 4 tygodnie, ELT 2 tygodnie. W związku z tym przyjęto, że wszyscy chorzy po pierwszym cyklu leczenia bezpowrotnie opuszczą stan początkowy modelu (poziom płytek poniżej 50 000/ μ l), przechodząc albo do stanu Odpowiedź na leczenie albo do stanu Brak odpowiedzi na leczenie.
- W sytuacji gdy chory znajdzie się w stanie Brak odpowiedzi na leczenie przestaje otrzymywać terapię stałą (czyli ROM, ELT) i przechodzi na terapię W&R (nie ma możliwości powrotu na terapię stałą). Chory taki może jednak na okres jednego cyklu osiągnąć poziom płytek powyżej 50 000/ μ l w wyniku zastosowania terapii ratunkowej – wówczas adekwatne są dla niego wszystkie prawdopodobieństwa (krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej) i jakość życia jak dla chorego Odpowiadającego na leczenie, jednak po jednym cyklu chory automatycznie wraca do poziom płytek poniżej 50 000/ μ l (dla uproszczenia samego opisu modelu przyjęto, że chorzy cały czas pozostają w stanie Brak odpowiedzi na leczenie). Chorzy, przebywający na terapii W&R, których poziom płytek znajduje się poniżej 50 000/ μ l mają wyznaczone prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej adekwatne dla wyników skuteczności chorych leczonych PLC z poziomem płytek poniżej 50 000/ μ l na podstawie badania Kuter 2008. Z kolei chorzy poddani terapii ROM i ELT mają prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów krwotoków oraz stosowania terapii ratunkowej adekwatne dla wyników skuteczności chorych leczonych ROM z poziomem płytek powyżej 50 000/ μ l na podstawie badania Kuter 2008 (wynika to z konstrukcji modelu, w którym chorzy z płytkami poniżej 50 000/ μ l przestają otrzymywać leczenie stałe i przechodzą na terapię W&R).
- Ponieważ nie odnaleziono publikacji, w których wskazana została skuteczność stosowania sterydów w terapii ratunkowej przyjęto, że skuteczność sterydów będzie taka sama jak dla stosowania surowicy anty-D.
- W analizie przyjęto, że ryzyko zgonu chorego jest równe ryzyku w populacji generalnej. Jedyni wyjątek stanowią chorzy, u których stwierdzono wystąpienie poważnego krwotoku wy-

magającego hospitalizacji. Dla odsetka chorych, u którego wystąpił taki krwotok wyznaczono dodatkowe prawdopodobieństwo zgonu związane z tym krwotokiem.

- Jedynym refundowanym lekiem zawierającym metyloprednizolon w ramach Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych jest Depo-Medrol®. Nie jest on jednak refundowany w analizowanym wskazaniu. Założono, więc, że całkowity koszt stosowania metyloprednizolonu pokrywać będzie świadczeniobiorca.
- Przyjęto również założenie, że w I cyklu modelowania prawdopodobieństwo stosowania IVIg w ramieniu ROM było identyczne jak dla BST ponieważ był to początek terapii kiedy lek zaczynał dopiero przynosić efekty zdrowotne.
- Ponieważ wyniki odnośnie stosowania sterydów w ramach terapii ratunkowej nie były istotne statystycznie ze względu na stosowaną interwencję (porównanie ROM vs. PLC) przyjęto również założenie, że w I cyklu modelowania prawdopodobieństwo stosowania sterydów w ramieniu ROM oraz ELT było identyczne jak dla BST (chorzy z płytkami poniżej 50 000/ μ l) i równe 0,082 (średnia ważona dla ROM i PLC).
- W analizie przyjęto, że wszystkie epizody stosowania IVIg dotyczyły jedynie chorych z poziomem płytek poniżej 50 000/ μ l. Przyjęto również założenie, że w I cyklu modelowania prawdopodobieństwo stosowania IVIg w ramieniu ROM było identyczne jak dla BST ponieważ był to początek terapii kiedy lek zaczynał dopiero przynosić efekty zdrowotne.
- Ograniczenia analizy wiążą się głównie z przyjmowanymi w toku modelowania założeniami. Inne ograniczenie jest związane z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z ELT na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe. Za dodatkowe ograniczenie można uznać ekstrapolację danych poza zdefiniowany w badaniach horyzont czasowy. Ekstrapolacji dokonano jednak na podstawie najlepszych dostępnych danych, które obejmowały stosunkowo długi horyzont czasowy (dla ROM około 5 lat). Dane, na podstawie których ekstrapolowano wyniki skuteczności dla ELT i ROM były przedłużeniami badań randomizowanych (długoterminowe open label).
- Dla ELT dane ekstrapolowano w oparciu o niewielką liczbę punktów (wskazujących odsetek odpowiedzi na leczenie w czasie). Należy jednak zaznaczyć, że dopasowanie danych do rozkładu w przypadku ELT ma na celu umożliwienie wskazania odpowiednich wartości odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych cykli ujętych jeszcze w horyzoncie samego badania klinicznego. Ponieważ Odpowiedź na leczenie w ostatnim raportowanym okresie dotyczyła już tylko 1,32% chorych błąd przy ekstrapolacji danych nie był istotnym ograniczeniem modelowania nawet pomimo uwzględnienia niewielkiej liczby dostępnych punktów Kaplana – Meiera.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. 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	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	Dla porównania ROM vs. ELT oparto się na wynikach przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego, którego wyniki należy traktować z bardzo dużą ostrożnością.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, uznając je za nieróżnicujące – w analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą a komparatorami w zakresie ciężkich działań niepożądanych. Wykazano jedynie różnice w zakresie lekkich działań niepożądanych, które Wnioskodawca traktuje jako niewymagające leczenia.
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 AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model został prawidłowo skonstruowany.

Zastrzeżenia budzą jednak niektóre założenia modelu, w tym:

- zgodnie z badaniem Kuter 2008 przyjęto, że średnia wielkość zużywanej dawki ROM w trakcie jednego podania wynosi 243 µg przy przyjętej masie ciała równej 81 kg (czyli **3 µg/kg**). Dane o przeciętnym dawkowaniu w publikacji Kuter 2008 zostały przedstawione wyłącznie na wykresach (wartość średniej dawki na poziomie ok. 3 µg/kg mc. jest jedynie wartością przybliżoną) i dotyczą 24 tyg. okresu obserwacji, podczas gdy badania obserwacyjne wskazują na konieczność zwiększania dawki ROM w trakcie trwania terapii (patrz Komentarz analityka AOTM w tabeli nr 35 powyżej). Na podstawie przeprowadzonej przez analityków AOTM analizy skrajnej można stwierdzić, że ROM w porównaniu z ELT przestaje być terapią dominującą jeśli założyć, że liczba zużytych fiolek przy jednym podaniu leku wynosi 1,658, czyli 414,4 µg leku co przy założonej w AW masie ciała pacjentów równej 81 kg odpowiada dawce **5,117 µg/kg**.⁵ Należy zwrócić uwagę, że w badaniu o najdłuższym okresie obserwacji, tj. badaniu typu *extension* Kuter 2013 średnia dawka ROM wynosiła pomiędzy **5 a 8 µg/kg mc.**,⁶ co przy przyjęciu górnej granicy tego zakresu oznacza zużycie przy przyjętej masie ciała pacjentów 2,6 fiolek leku na podanie a wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi **990 566,5 PLN** dla porównania ROM vs. BST oraz **1 772 232,40 PLN** dla porównania ROM vs. ELT (wyniki bez uwzględnienia straty leku, tzw. *waste*). Dla tego wariantu ROM nie jest terapią kosztowo-użyteczną. Tak pesymistyczny scenariusz wydaje się mało prawdopodobny (zwłaszcza, że w badaniu Kuter 2013 dopuszczano stosowanie dawki wyższej niż maksymalna dawka tygodniowa zgodna z ChPL, u pacjentów którzy przyjmowali dawkę wyższą przed rozpoczęciem badania), ale wariant ten pokazuje jak znaczny jest wpływ przyjętej wielkości dawki leku na wynik analizy;
- przeciętną masę ciała pacjentów w modelu ustalono na poziomie średniej ważonej mediany masy ciała pacjentów po splenektomii otrzymujących ROM oraz PLC w badaniu Kuter 2008, natomiast wydaje się, że oparcie się o medianę masy ciała nie oddaje w pełni adekwatnie zużycia leku, wątpliwe jest też wyliczanie średniej ważonej z median;
- z braku innych danych w modelu wnioskodawcy cenę hurtową brutto za mg eltrombopagu oszacowano na 8,34 PLN wg danych z Medycyny Praktycznej, natomiast na podstawie ocenianych przez Agencję wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów Revolade (eltrombopag), 25 mg i 50 mg, wiadomo, że proponowana cena hurtowa brutto za mg substancji jest niższa i wynosi [REDAKTOWANE] bez RSS;
- analiza przeprowadzona została z uwzględnieniem liczby zużytych µg romiplostymu, a nie liczby zużytych fiolek leku. Biorąc pod uwagę, że termin przydatności otwartego opakowania leku Nplate wynosi tylko 24h, a gromadzenie kilku pacjentów w celu podania im leku jednego dnia może być bardzo uciążliwe, jeśli nie niemożliwe biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorych z ocenianym rozpoznaniem, straty leku (tzw. *waste*) wydają się nieuniknione. Co prawda świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom - niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu, więc koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego - tym niemniej świadczeniodawcy mogą przenosić koszt *vial wastage* na NFZ, w przeciwnym razie koszty te będą stanowić dla nich znaczne obciążenie. W analizie wrażliwości nie testowano wariantu uwzględniającego straty leku. Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków AOTM przy przyjęciu zużycia 2 fiolek ROM⁷ na jedno podanie wartość współczynnika ICUR dla porównania ROM vs. PLC wynosi 188 422,12 PLN, a dla porównania ROM vs. ELT aż 643 378,09 PLN, co świadczy o ogromnym wpływie tego parametru na wyniki analizy (ROM w tym wariantcie nie jest opcją kosztowo-użyteczną);

⁵ Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z przyjętymi w analizie wnioskodawcy prawdopodobieństwami 21,4% pacjentów przyjmujących ROM nie odpowiada na leczenie co oznacza, że zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego pacjenci Ci mają systematycznie zwiększaną dawkę leku o 1 µg co tydzień do maksymalnie 10 µg/kg mc., a następnie są wykluczani z programu gdy brak odpowiedzi na leczenie utrzymuje się pomimo stosowania romiplostymu w maksymalnej dawce przez okres 4 tygodni. Oznacza to, że pacjenci Ci w ciągu 13 tygodni leczenia przyjmują romiplostym w średniej dawce 6,54 µg/kg. Jak wynika z obliczeń analityków AOTM, aby średnia wielkość zużywanej dawki romiplostymu wyniosła 3 µg/kg dla wszystkich pacjentów, pacjenci odpowiadający na leczenie musieliby przyjmować ROM w średniej dawce **2,04 µg/kg**.

⁶ Dotyczy to pacjentów zarówno po jak i bez splenektomii, ale publikacja zaznacza, że średnia dawka leku była najwyższa w kohorcie I charakteryzującej się najwyższym odsetkiem osób po splenektomii.

⁷ W wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości wnioskodawca zakłada zużycie [REDAKTOWANE] fiolek ROM na jedno podanie (co daje 2 fiolek przy uwzględnieniu *waste*).

- w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie analizę jednokierunkową; ponadto, przyjęte zakresy zmienności dla poszczególnych parametrów zostały uzasadnione, ale nie zawsze wydają się dostatecznie szerokie,⁸ np. w odniesieniu do średniej masy ciała chorych lub dawki ROM. Zakres zmienności dla parametru zmieniającego wnioskowanie dla porównania ROM vs. BST, tj. dla struktury leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego ustalono wg danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, który oparł się o opinię eksperta, o którym nie wiadomo jak został dobrany. Dla łącznej dawki immunoglobulin zażywanej podczas jednej terapii ratunkowej (g) opcję najwyższą z testowanych przyjęto w analizie podstawowej, a w analizie wrażliwości testowano alternatywne niższe wartości. Nie przeprowadzono wielokierunkowej analizy wrażliwości, która pozwoliłaby zbadać wpływ jednoczesnej zmiany dwóch lub więcej „niepewnych” parametrów na wynik analizy,⁹ ani analizy probabilistycznej.

Ponadto, możliwość przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej jest znacznie ograniczona brakiem dostępności wysokiej jakości dowodów na efektywność kliniczną romiplostymu w porównaniu z potencjalnymi komparatorami; szczególnie niepewna jest długotrwała skuteczność terapii (okres obserwacji podstawowego badania Kuter 2008 wynosi jedynie 24 tygodnie, a maksymalne okresy obserwacji w badaniach Kuter 2013 i Bussel 2013 wykorzystanych przy modelowaniu czasu odpowiedzi na leczenie ROM i ELT wynoszą odpowiednio 277 tyg. oraz 156 tyg.; horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi zaś 40 lat). Badania uwzględnione w analizie klinicznej charakteryzują się niewielką liczebnością uczestników (co wiąże się z rzadkością choroby). Możliwość przeprowadzenia rzetelnego wnioskowania na ich podstawie jest ograniczona także ze względu na brak danych dotyczących rodzaju i dawki leków stosowanych w ramach dozwolonego leczenia wspomagającego w ramieniu placebo. Ponadto, dawkowanie ocenianej interwencji w głównym badaniu Kuter 2008 odbiegało od zaleconego w ChPL Nplate (a tym samym od dawkowania ustalonego w uzgodnionym projekcie programu lekowego) - w badaniu dawkę ROM cotygodniowo zwiększano o 2 µg/kg mc, natomiast ChPL zaleca zwiększanie dawki o 1 µg/kg mc. Co więcej, różnią się maksymalne dopuszczalne dawki, jakie pacjent może przyjąć w ciągu tygodnia: Kuter 2008 przewiduje maksymalnie 15 µg/kg, natomiast zgodnie z ChPL maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 µg/kg mc.

Co więcej, ze szczególną ostrożnością należy podchodzić do wyników porównania ROM vs. ELT, które przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie, którego zasadność przeprowadzenia może budzić wątpliwości. Wykorzystane do porównania pośredniego badania Kuter 2008 i Cheng 2011 miały zbliżony ale nie identyczny okres obserwacji – odpowiednio 24 oraz 26 tygodni. Zbliżone były definicje punktów końcowych w opisywanych badaniach. Tym niemniej, szcążkowe są dane odnośnie charakterystyki pacjentów po splenektomii w badaniu Cheng 2011 – np. brak danych o rasie pacjentów, medianie czasu trwania ITP czy liczbie uprzednio stosowanych terapii. Ogólnie, w badaniu Cheng 2011 uczestniczyli pacjenci nieco młodszy, biorąc pod uwagę pacjentów zarówno po jak i bez splenektomii w badaniu Cheng 2011 mniejszy był udział pacjentów rasy białej niż w badaniu Kuter 2008 oraz znacznie mniejszy udział pacjentów, którzy otrzymali 3 lub więcej wcześniejszych terapii ITP. Natomiast w badaniu Cheng 2011 znacznie więcej pacjentów otrzymywało w trakcie badania towarzyszące leczenie wspomagające niż w badaniu Kuter 2008. W badaniach nie zdefiniowano też dokładnie sposobu postępowania z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo, dlatego nie wiadomo czy były one zbieżne.

⁸ Tak by uwzględnić znaczną niepewność związaną z analizowaną zmienną.

⁹ Wartościowe byłoby przeprowadzenie analizy uwzględniającej najbardziej optymistyczny i najbardziej pesymistyczny scenariusz.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ROM vs. BST

Efekty zdrowotne	ROM	BST	Różnica inkrementalna
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,61	11,96	0,64

Tabela 39. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ROM vs. ELT

Efekty zdrowotne	ROM	ELT	Różnica inkrementalna
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,61	12,15	0,46

Tabela 40. Zestawienie kosztów dla porównania ROM vs. BST

Kategoria kosztów (PLN)	ROM	BST	Różnica inkrementalna
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący	3 191 526	3 945 760	-754 234
Koszt leku	840 839	0,00	840 839
Koszt leczenia ratunkowego	2 315 952	0,00	-1 610 264
Koszt monitorowania chorych	5 856	0,00	5 856
Koszt podania leku	15 678	3 926 217	15 678
Koszt leczenia krwawień	13 201	19 543	-6 342
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
Całkowity koszt różniący	3 196 495	3 954 184	-757 689
Koszt leku	840 839	0,00	840 839
Koszt leczenia ratunkowego	2 320 922	0,00	-1 613 720
Koszt monitorowania chorych	5 856	0,00	5 856
Koszt podania leku	15 678	3 934 641	15 678
Koszt leczenia krwawień	13 201	19 543	-6 342

Tabela 41. Zestawienie kosztów dla porównania ROM vs. ELT

Kategoria kosztów (PLN)	ROM	ELT	Różnica inkrementalna
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący	3 191 526	3 773 281	-581 755
Koszt leku	840 839	327 475	513 365
Koszt leczenia ratunkowego	2 315 952	3 423 230	-1 107 278
Koszt monitorowania chorych	5 856	1 968	3 888
Koszt podania leku	15 678	2 865	12 813
Koszt leczenia krwawień	13 201	17 743	-4 542
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
Całkowity koszt różniący	3 196 495	3 780 626	-584 131
Koszt leku	840 839	327 475	513 365
Koszt leczenia ratunkowego	2 320 922	3 430 576	-1 109 654
Koszt monitorowania chorych	5 856	1 968	3 888

Kategoria kosztów (PLN)	ROM	ELT	Różnica inkrementalna
Koszt podania leku	15 678	2 865	12 813
Koszt leczenia krwawień	13 201	17 743	-4 542

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	ROM vs. BST	ROM vs. ELT
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,64	QALYG: 0,46
Perspektywa płatnika publicznego		
Różnica kosztów [PLN]	-754 234	-581 755
ICUR [PLN/QALYG]	DOMINACJA	DOMINACJA
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)		
Różnica kosztów [PLN]	-757 689	-584 131
ICUR [PLN/QALYG]	DOMINACJA	DOMINACJA

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 930,26 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 940,48 PLN** z perspektywy wspólnej w przypadku stosowania ROM zamiast BST.

Natomiast dla porównania ROM vs. ELT, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 358,80 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 365,83 PLN** z perspektywy wspólnej.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to .

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ROM vs. BST testowano parametry zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 43. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych (ROM vs. BST)

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTM	Wytyczne AOTM
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Horyzont czasowy analizy (lata)	min	5,00	Horyzont w badaniu, na podstawie którego ekstrapolowano wyniki	publikacja Kuter 2013
	wartość alternatywna	25,00	Okres po którym około 50% chorych leczonych BST w modelu wciąż żyje	Kalkulator analizy ekonomicznej
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	min	51,00	Wiek chorych leczonych ROM w badaniu	badanie Kuter 2008
	max	56,00	Wiek chorych leczonych PLC w badaniu	badanie Kuter 2008
Masa ciała chorych (kg)	min	74,28	Średnia masa ciała Polaków w wieku 51+ lat	badania ankietowe: waga i nadwaga Polaków
	max	89,00	Masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu ¹⁰	badanie Kuter 2008
dawka ROM (liczba fiolek w jednym podaniu)	min		Przedział ufności 95% wyznaczony z rozkładu beta	Badanie 225 (Kuter 2010) data on file
	max		Przedział ufności 95% wyznaczony z rozkładu beta	Badanie 225 (Kuter 2010) data on file
Łączna dawka IVIG zużywana podczas jednej terapii ratunkowej (g)	min	111,38	Średnia dawka w charakterystykach produktów leczniczych dostępnych w Polsce	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flebogamma DIF, Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen
	max*	135,00	Schemat dawkowania wskazany w przeglądzie badań, w których stosowano IVIg	publikacja Provan 2010
Odpowiedź na leczenie - wybór	rozkład Gompertza		Rozkłady o najlepszym dopasowaniu, zaraz po	Analiza wnioskodawcy

¹⁰ W rzeczywistości jest to masa ciała pacjentów w badaniu Kuter 2008 leczonych PLC, mediana masy ciała pacjentów leczonych ROM wynosiła 77 kg.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
funkcji parametrycznej	rozkład log-logistyczny		logarytmiczno-normalnym (przyjętym w analizie podstawowej dla ROM)	
Użyteczność	stan zdrowia	wartość	Użyteczności wskazane jako alternatywne w analizie ekonomicznej dla Irlandii	analiza ekonomiczna Lee 2013
	poziom płytek krwi >50 000/ μ l brak krwawień ¹¹	0,79		
	poziom płytek krwi >50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,73		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l brak krwawień	0,84		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,73		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwotok śródmózgowy	0,038		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienie z przewodu pokarmowego	0,54		
Struktura leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego	lek	wartość	Odsetek stosowania leków podczas leczenia ratunkowego na podstawie opinii eksperta	dane Wnioskodawcy

* Wartość przyjęta jako maksymalna jest niższa niż wartość z analizy podstawowej, ale Wnioskodawca uznaje ją za wartą przetestowania ponieważ stanowi prawdopodobną alternatywną wartość parametru.

Natomiast dla porównania ROM vs. BST testowano parametry opisane poniżej.

Tabela 44. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych (ROM vs. ELT)

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTM	Wytyczne AOTM
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Horyzont czasowy analizy (lata)	min	5,00	Horyzont w badaniu	publikacja Kuter 2013
	max	25,00	Okres, po którym około 50% chorych leczonych ELT wciąż żyje	Kalkulator analizy ekonomicznej
Średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (lata)	min	51,00	Wiek chorych leczonych ROM w badaniu	badanie Kuter 2008
	max	56,00	Wiek chorych leczonych PLC w badaniu	badanie Kuter 2008
Masa ciała chorych (kg)	min	74,28	Średnia waga Polaków w wieku 51+ lat	badania ankietowe: waga i nadwaga Polaków
	max	89,00	Masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu ¹²	badanie Kuter 2008
dawka ROM (liczba fiolek w jednym podaniu)	min		Przedział ufności 95% wyznaczony z rozkładu beta (dolna wartość)	Badanie 225 (Kuter 2010) data on file
	max		Przedział ufności 95% wyznaczony z rozkładu beta (górną wartość)	Badanie 225 (Kuter 2010) data on file
Łączna dawka IVIg używana podczas jednej terapii ratunkowej (g)	min	111,38	Średnia dawka w charakterystykach produktów leczniczych dostępnych w Polsce	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flebogamma DIF, Charakterystyka Produktu Leczniczego Privigen
	max*	135,00	Schemat dawkowania wskazany w przeglądzie badań, w których stosowano IVIg	publikacja Provan 2010
Odpowiedź na leczenie - wybór funkcji parametrycznej	rozkład Gompertza		Rozkłady o najlepszym dopasowaniu, zaraz po logarytmiczno-normalnym (przyjętym w analizie podstawowej dla ROM)	Analiza wnioskodawcy
	rozkład log-logistyczny			

¹² J.w.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Dawka ELT		50,00	Początkowa dawka dla ELT	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade
Dawka ELT		75,00	Maksymalna dozwolona dawka dla ELT	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade
Użyteczność	stan zdrowia	wartość	Użyteczności wskazane jako alternatywne w analizie ekonomicznej dla Irlandii	analiza ekonomiczna Lee 2013
	poziom płytek krwi >50 000/ μ l brak krwawień	0,79		
	poziom płytek krwi >50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,73		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l brak krwawień	0,84		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienia wymagające leczenia ambulatoryjnego	0,73		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwotok śródmózgowy	0,038		
	poziom płytek krwi <50 000/ μ l krwawienie z przewodu pokarmowego	0,54		
Struktura leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego	lek	wartość	Odsetek stosowania leków podczas leczenia ratunkowego na podstawie opinii eksperta	dane Wnioskodawcy
Odpowiedź na leczenie ELT	raw data dla ETB	0,45	Wynik dla ELT bezpośrednio z badania klinicznego (podejście to jest konserwatywne)	Analiza kliniczna
Odpowiedź na leczenie ELT	NICE STA	0,52	Wyniki na podstawie OR proponowanego przez podmiot odpowiedzialny ELT w STA składanej do NICE (podejście jest konserwatywne, ERG sugerowało niższe OR)	Eltrombopag NICE 2013

* Wartość przyjęta jako maksymalna jest niższa niż wartość z analizy podstawowej, ale Wnioskodawca uznaje ją za wartą przetestowania ponieważ stanowi prawdopodobną alternatywną wartość parametru.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największa niepewność wyników wiąże się dla porównania ROM vs. BST z następującymi parametrami:

- stopa dyskonta;
- horyzont z badania Kuter 2013;
- przeżycie chorych w modelu na poziomie 50%;
- masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu Kuter 2008;
- łączna dawka IVIG zużywana podczas jednej terapii ratunkowej: średnia dawka wyznaczona w oparciu o CHPL leków;
- łączna dawka IVIG zużywana podczas jednej terapii ratunkowej: średnia dawka wyznaczona w oparciu o publikację Provan 2010;
- dawka ROM (liczba fiolek): na podstawie danych z badania 225 (Kuter 2010) data on file;
- użyteczność;
- struktura leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego.

Zmiana wnioskowania ma jednak miejsce tylko w przypadku modyfikacji parametru dotyczącego struktury leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego – przy przyjęciu wartości alternatywnych na podstawie danych od Wnioskodawcy ROM przestaje być terapią dominującą, a wartość współczynnika ICUR wynosi 100 549,16 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 84 394,77 PLN z perspektywy wspólnej (czyli ROM pozostaje interwencją kosztowo-użyteczną).

Na podstawie analizy wrażliwości można również wnioskować, że istotny wpływ na wyniki analizy dla porównania ROM vs. ELT mają parametry:

- stopa dyskonta;
- horyzont z badania Kuter 2013;
- masa ciała chorych leczonych ROM w badaniu Kuter 2008;
- dawka ROM (liczba fiolek): na podstawie danych z badania 225 (Kuter 2010) data on file;
- łączna dawka IVIG zużywana podczas jednej terapii ratunkowej: średnia dawka wyznaczona w oparciu o CHPL leków;
- łączna dawka IVIG zużywana podczas jednej terapii ratunkowej: średnia dawka wyznaczona w oparciu o publikację Provan 2010;
- odpowiedź na leczenie wybór funkcji parametrycznej: rozkład Gomperta;
- użyteczność;
- struktura leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego.

Bez względu na rozpatrywany scenariusz wnioskowanie analizy ekonomicznej pozostaje jednak niezmienione, tj. romiplostim jest w rozpatrywanej populacji terapią dominującą względem eltrombopagu.

Nie wykonano probabilistycznej analizy wrażliwości.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych w zakresie niepewnych założeń modelu zaprezentowano w rozdziale 4.4 *Ocena modelu wnioskodawcy*.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Nplate (romiplostim) w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów, u których wykonano splenektomię, i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia, w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z:

- brakiem stałej terapii (BST) przy założeniu stosowania jedynie doraźnego leczenia ratującego (strategia „*watch and rescue*”) lub
- eltrombopagiem.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki

Zysk QALY w przypadku stosowania ROM w miejsce BST wynosi **0,64** (12,61 dla ROM oraz 11,96 dla BST). Natomiast średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania BST ok. 3,95 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości **0,75 mln PLN**.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli **dominującą** nad BST.

Dla porównania ROM vs. ELT inkrementalna średnia długość życia skorygowana jego jakością w analizowanym horyzoncie czasowym wynosi **0,46** QALY (12,61 dla ROM oraz 12,15 dla ELT). Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania ELT ok. 3,77 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości **0,58 mln PLN**.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli **dominującą** nad ELT.

Wyniki w perspektywie wspólnej są właściwie zbieżne z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Zgodnie z wynikami analizy progowej w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 930,26 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 940,48 PLN** z perspektywy wspólnej w przypadku stosowania ROM zamiast BST.

Natomiast dla porównania ROM vs. ELT, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 358,80 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 365,83 PLN** z perspektywy wspólnej.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to .

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości wykonana przez Wnioskodawcę zmiana wnioskowania dla porównania ROM vs. BST ma miejsce tylko w przypadku modyfikacji parametru dotyczącego **struktury leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego** – przy przyjęciu wartości alternatywnych na podstawie danych od Wnioskodawcy ROM przestaje być terapią dominującą, a wartość współczynnika ICUR wynosi 100 549,16 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 84 394,77 PLN z perspektywy wspólnej (czyli ROM pozostaje interwencją kosztowo-użyteczną).

Dla porównania ROM vs. ELT bez względu na rozpatrywany scenariusz wnioskowanie analizy ekonomicznej pozostaje niezmienione, tj. romiplostym jest w rozpatrywanej populacji terapią dominującą względem eltrombopagu.

Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej.

Zdaniem analityków AOTM testowane zakresy zmienności parametrów niepewnych w ramach analizy wrażliwości są niewystarczające, zwłaszcza dla średniej zużywanej dawki ROM na podanie.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate (romiplostim) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami. Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D 69.3)”.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy poddani zostali splenektomii i nadal wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie (kortykosteroidy).

Liczbę chorych na ITP w Polsce oszacowano na podstawie rejestru PLATE, za publikacją Zawilska 2009, na 3 238 chorych (w tym 1 341 nowozdiagnozowanych; dane z okresu od października 2007 do września 2008). Przyjęto, że liczba ta odpowiada liczbie chorych na ITP w Polsce w I roku niniejszej analizy (rok 2015). W celu oszacowania liczby pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, którzy poddani byli splenektomii oparto się na danych z tej samej publikacji – Zawilska 2009 – gdzie odsetek ten oszacowano na 4%. W II roku analizy założono, że populację docelową będą stanowić pacjenci kontynuujący leczenie (78,6% pacjentów odpowiada na leczenie, 83% kontynuuje terapię po 12 miesiącach – Kuter 2013) oraz pacjenci nowozdiagnozowani. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów po splenektomii z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie na 130 chorych w I roku analizy oraz na 138 chorych w II roku analizy.

Komentarz analityka AOTM:

Według opinii eksperta, [REDAKTOWANE], łączna liczba pacjentów z oporną ITP po splenektomii wynosi około 160 osób. Według tej opinii pacjenci z oporną na leczenie ITP po splenektomii stanowili około 4% pacjentów z rejestru PLATE (zgodnie z danymi przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy).

Na podstawie danych otrzymanych od NFZ można oszacować, że w 2014 roku liczba pacjentów z ITP w Polsce wynosi około 3 820 pacjentów (na podstawie regresji logarytmicznej danych z lat 2011-2013 dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 D69.3). Wynika stąd, że pacjentów z oporną ITP w Polsce w roku 2014 może być około 153, co jest wartością bardzo zbliżoną do oszacowanej przez eksperta. Ekspert zwrócił również uwagę na fakt, że populacja docelowa będzie rosła w kolejnych latach ze względu na konieczność przewlekłego stosowania leczenia.

Autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali dane lat 2007-2008, natomiast na podstawie danych NFZ można zauważyć trend wzrostowy względem liczby chorych na ITP w Polsce, więc wydaje się, że oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy liczba chorych na ITP w Polsce jest niedoszacowana. Wykorzystano wartość 3 238 jako liczbę chorych na ITP w Polsce w I roku analizy (co odpowiada 2015 roku), natomiast na podstawie wspomnianej wyżej regresji logarytmicznej oszacowano, że roku 2015 w Polsce będzie 3 917 chorych na ITP, więc wartość wykorzystana przez autorów BIA wnioskodawcy wydaje się być niedoszacowana (wartość oszacowana na podstawie danych NFZ jest większa o około 21% od wartości przyjętej przez autorów BIA wnioskodawcy). Korzystając z danych NFZ i odsetka chorych bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami po wykonaniu splenektomii (4%) można oszacować, że w roku **2015** w Polsce będzie około **157** chorych na ITP, nieodpowiadających na leczenie po zabiegu splenektomii, natomiast w roku **2016** około **156** chorych (obliczenia dla drugiego roku wykonano w sposób analogiczny do obliczeń wnioskodawcy, również przyjęto, że nowozdiagnozowanych pacjentów będzie 1 341, wartość to również może być niedoszacowana). Na podstawie powyższych oszacowań można stwierdzić, że populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym (spełniająca kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego) jest zaniżona o około 20%.

Dodatkowo autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali populację, która będzie leczona lekiem Nplate w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego finansowaniu ze środków publicznych. W tym celu oszacowano: prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych linii leczenia u chorych po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami (na podstawie danych wnioskodawcy), prawdopodobieństwo odpowiedzi długoterminowej w każdej linii leczenia (na podstawie polskich zaleceń podstępowania w pierwotnej małopłytk-

kowości immunologicznej – Zawilska 2010), prawdopodobieństwo odpowiedzi na jedną linię leczenia, gdzie jako wagi przyjęto prawdopodobieństwa odpowiedzi długoterminowej – na podstawie prawdopodobieństwa zastosowania kolejnych linii leczenia u chorych po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi długoterminowej w każdej linii leczenia oraz prawdopodobieństwo otrzymania kolejnych linii leczenia – założono, że na kolejną linię leczenia kwalifikują się tylko ci chorzy, u których nie stwierdzono odpowiedzi na wcześniejszą linię, na podstawie prawdopodobieństwa odpowiedzi na jedną linię leczenia. Wartości uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych linii leczenia u chorych z pierwotną małopłytkością immunologiczną oraz odsetek chorych, u których utrzymuje się odpowiedź długoterminowa

Schemat leczenia	Prawdopodobieństwo otrzymania danej linii leczenia	Prawdopodobieństwo odpowiedzi długoterminowej
Rytuksymab	10,00%	40,00%
Azatiopryna	70,00%	32,00%
Mykofenolan mofetylu	1,00%	32,00%
Cyklosporyna	40,00%	32,00%
Danazol	60,00%	19,00%
Cyklofosfamid	15,00%	32,00%
Alkaloidy Vinca	20,00%	0,00%
Średnia liczba linii leczenia	2,16	n/d

Następnie oszacowano średnie prawdopodobieństwo odpowiedzi na poszczególne linie leczenia, wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Średnia odpowiedź na poszczególne linie leczenia u chorych po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami

Odpowiedź	Prawdopodobieństwo odpowiedzi	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi
Odpowiedź na jedną linię leczenia	25,80%	74,20%
Chorzy odpowiadający na pierwszą linię leczenia	25,80%	74,20%
Chorzy odpowiadający na drugą linię leczenia	19,14%	80,86%
Chorzy odpowiadający na trzecią linię leczenia	3,34%	96,66%
Odpowiedź na wszystkie linie leczenia	48,28%	51,72%

Na tej podstawie przyjęto, zgodnie z autorami BIA wnioskodawcy: „w **wariancie minimalnym**, że chorzy leczeni będą romiplostymem w przypadku braku odpowiedzi na wszystkie linie leczenia, natomiast w **wariancie maksymalnym** w przypadku braku odpowiedzi tylko na pierwszą linię leczenia u chorych po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami (...). Jako **wariant prawdopodobny** przyjęto średnią z wariantów minimalnego i maksymalnego.”

Komentarz analityka AOTM:

Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, w przypadku gdy pacjent był poddany splenektomii i zastosowana u niego sterydoterapia nie była skuteczna, nie zawierają wymogu stosowania jakiegokolwiek kolejnej linii leczenia. Na tej podstawie można stwierdzić, że populację, która będzie mogła być leczona w ramach proponowanego programu lekowego będą stanowić wszyscy pacjenci, u których wykonano splenektomię, i którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami. Na podstawie oszacowań wykonanych przez autorów wnioskodawcy można dojść do mylnego wniosku, że populacja pacjentów kwalifikujących się

do leczenia romiplostymem jest dużo niższa niż w rzeczywistości i uwzględnia jedynie pacjentów po nieskutecznej kolejnej linii leczenia (oprócz wykonania splenektomii i nieskutecznej terapii kortykosteroidami).

W poniższej tabeli przedstawiono wielkość populacji docelowej oszacowanej przez autorów BIA wnioskodawcy. Liczby te uwzględniają konieczność stosowania (i nieskuteczności) kolejnych linii leczenia).

Tabela 47. Wielkość populacji docelowej oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy

Okres	Wariant	Liczba chorych po splenektomii, nieodp. na leczenie kortykosteroidami	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia (po nieskutecznej kolejnej linii leczenia)	Średnia wielkość populacji docelowej
2015	Minimalny	130	51,72%	67
	Prawdopodobny		62,96%	82
	Maksymalny		74,20%	96
2016	Minimalny	138	51,72%	71
	Prawdopodobny		62,96%	87
	Maksymalny		74,20%	103

Komentarz analityka AOTM:

Według analityków AOTM (zgodnie z przyjętym przez autorów BIA założeniem o przejęciu 100% rynku, w związku z faktem, iż aktualnie brak jest substancji mogących stanowić komparator dla romiplostymu) populację docelową powinni stanowić wszyscy pacjenci po splenektomii, nieodpowiadający na leczenie kortykosteroidami.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

2-letni (od stycznia 2015 do grudnia 2016 roku).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – brak finansowania romiplostymu ze środków publicznych, chorzy otrzymują, w razie potrzeby, jedynie leczenie ratunkowe (dożylne immunoglobuliny lub sterydy – metyloprednizolon).

Scenariusz nowy – finansowania romiplostymu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D 69.3)”. W scenariuszu tym pacjenci również, w razie potrzeby, mogą otrzymywać leczenie ratunkowe. W przypadku braku skuteczności romiplostymu pacjenci mogą otrzymać jedynie terapię ratunkową (analogicznie jak scenariuszu istniejącym).

Interwencja

Produkt leczniczy Nplate (romiplostym). Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli dawkowanie na poziomie 3,02 µg/kg mc. pacjenta (średnia masa pacjenta – 81 kg), to jest około 0,98 fiołki (co odpowiada w przybliżeniu medianie dawki z badania Kuter 2008 – ok. 3 µg/kg mc.; średnio 243 µg na pacjenta), podawanie raz w tygodniu.

Komentarz analityka AOTM:

Zgodnie z badaniem Kuter 2008 przyjęto, że średnia wielkość zużywanej dawki ROM w trakcie jednego podania wynosi 243 µg przy przyjętej masie ciała równej 81 kg (czyli **3 µg/kg**). Dane o przeciętnym dawkowaniu w publikacji Kuter 2008 zostały przedstawione wyłącznie na wykresach (wartość średniej dawki na poziomie ok. 3 µg/kg mc. jest jedynie wartością przybliżoną) i dotyczą 24 tyg. okresu obserwacji, podczas gdy badania obserwacyjne wskazują na konieczność zwiększania dawki ROM w trakcie trwania terapii (patrz w tabela 35), w związku z powyższym dawka przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy wydaje się być niedoszacowana.

Komparator

Jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia, uwzględniono możliwość stosowania terapii ratunkowej (dożylnie immunoglobuliny, sterydy). Przyjęto następujące dawkowanie leków w terapii ratunkowej, na podstawie polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (Zawilska 2010):

Tabela 48. Dawkowanie leków w ramach terapii ratunkowej

Lek	Dawkowanie	Jednorazowy czas trwania terapii [dni]	Średnia masa ciała [kg]	Średnia dawka na cykl [g]
IVIg	0,4 g/kg/dzień	5	81,00	189,00
	1,0 g/kg/dzień	2		
	1,0 g/kg/dzień	3		
Metyloprednizolon	1,0 g/dzień	2		2,50
	1,0 g/dzień	3		

Komentarz analityka AOTM:

Przeciętną masę ciała pacjentów w modelu ustalono na poziomie średniej ważonej median masy ciała pacjentów po splenektomii otrzymujących ROM oraz PLC w badaniu Kuter 2008, natomiast wydaje się, że oparcie się o medianę masy ciała nie oddaje w pełni adekwatnie zużycia leku, wątpliwe jest też wyliczenie średniej ważonej z median. Należy mieć na uwadze, że masa ciała pacjenta nie wpływa wyłącznie na dawkowanie romiplostymu, ale również na ilość leków stosowanych w ramach leczenia ratunkowego (m. in. ilość przetoczonych immunoglobulin).

Koszty

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia krwawień.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Ze względu na wykazany w analizie klinicznej brak różnic istotnych statystycznie pod względem ciężkich działań niepożądanych uznano, że koszty związane ich leczeniem nie są kosztami różniącymi.

Cenę zbytu netto leku Nplate 250 µg przyjęto, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym na poziomie .

Kluczowe założenia

Szacując koszty związane ze stosowaniem romiplostymu autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili ilość zużytych µg substancji czynnej, nie natomiast ilość zużytych całych fiolek – nie uwzględniono strat leku (waste).

Przyjęto, że leki podawane są w cyklach, których długość wynosi 4 tygodnie. W przypadku pacjenta odpowiadającego na leczenie ROM założono, że w ciągu roku otrzyma on 13 cykli leczenia, w przypadku braku odpowiedzi ilość cykli ROM przyjęto na poziomie 4 (przez pozostały okres czasu pacjent stosuje jedynie leczenie ratunkowe).

Oszacowano, na podstawie publikacji Weitz 2012, że w scenariuszu istniejącym pacjent otrzyma średnio w roku 4,59 terapii ratunkowych. Natomiast w scenariuszu nowym pacjenci skutecznie leczeni romiplostymem otrzymają średnio w I roku analizy 0,36 terapii ratunkowych, a w drugim roku 0,43 terapii. Natomiast pacjenci nieodpowiadający na leczenie ROM otrzymają średnio w I roku 3,18 terapii ratunkowych (przez 4 spośród 13 cykli w ciągu roku będą oni leczeni romiplostymem, a przez pozostałe 9 cykli nie będą leczeni, poza leczeniem ratunkowym).

Komentarz analityka AOTM:

Przyjęcie założenia, że pacjenci nie odpowiadający na leczenie ROM w czasie jego stosowania mają prawdopodobieństwo otrzymania leczenia ratunkowego na poziomie grupy ROM budzi pewne wątpliwości. Skoro leczenie nie jest skuteczne nie powinno podczas jego stosowania spadać prawdopodobieństwo konieczno-

ści zastosowania terapii ratunkowej. Przyjęcie takiego założenia ma wpływ na obniżenie kosztów w scenariuszu nowym.

Według autorów BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, że romiplostym przejmie 100% udziałów w populacji docelowej (spełniającej kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego). W związku z faktem, iż aktualnie brak jest substancji mogących stanowić komparator dla romiplostymu założenie takie jest uzasadnione.

Komentarz analityka AOTM:

Należy mieć na uwadze, że autorzy BIA wnioskodawcy podczas szacowania wielkości populacji docelowej uwzględnili jedynie pacjentów, którzy stosowali kolejną terapię (po splenektomii i nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami) i była ona nieskuteczna – w ten sposób uwzględnili jedynie 63% pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Kategoria dostępności refundacyjnej i grupa limitowa

Produkt leczniczy Nplate ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc **bezpłatnie dla pacjenta**. Proponowane jest utworzenie **nowej grupy limitowej**, w której Nplate będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„(...) uwzględniono błędy zaokrągleń w populacji (+/- 1 pacjent) oraz błędy wydatków (+/-1 grosz) względem wartości przedstawionych w arkuszu kalkulacyjnym.

Roczna liczba chorych na samoistną plamicę małopłytkową w Polsce w I roku finansowania wynosi tyle samo, co w okresie od października 2007 r. do września 2008 r. W II roku finansowania roczna liczba chorych nowo zdiagnozowanych na samoistną plamicę małopłytkową w Polsce wynosi tyle samo, co w okresie od października 2007 r. do września 2008 r.

Z powodu braku bardziej wiarygodnych danych na podstawie analizy wpływu na budżet, przeprowadzonej dla Belgii - *Nplate 3-Year Budget Impact Model for Chronic Adult ITP – Belgia (przyp. analityka - dane dostarczone przez wnioskodawcę)* oszacowano, że odsetek chorych u których splenektomia nie może być wykonywana wynosi 10%. Oszacowania te mają jednak charakter wyłącznie informacyjny w celu spełnienia minimalnych wymagań przedstawionych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych linii leczenia po splenektomii, w przypadku nieskutecznej terapii kortykosteroidami określono na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

Przyjęto, że średnia liczba linii którymi chorzy obecnie są leczeni wynosi 2,16 linii (jako suma prawdopodobieństw odpowiedzi na kolejne linie leczenia u chorych po splenektomii, nieskutecznie leczonych kortykosteroidami), określona na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

W scenariuszu nowym przyjęto konserwatywnie, że lek Nplate zdobędzie 100% udziałów w rynku.

Przyjęto, że chory w przypadku braku odpowiedzi na romiplostym leczony będzie nim 4 cykle, co wynika z opisu dawkowania oraz kryterium wykluczenia z projektu nowego *Programu lekowego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10 D 69.3)* (...).

Przyjęto, że koszt jednego punktu w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej wynosi ok. 9 PLN (na podstawie Informatora o umowach NFZ - <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	NIE	Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, w przypadku gdy pacjent był poddany splenektomii i zastosowana u niego sterydoterapia nie była skuteczna, nie zawierają wymogu stosowania jakiegokolwiek kolejnej linii leczenia. Na tej podstawie można stwierdzić, że populację, która będzie mogła być leczona w ramach proponowanego programu lekowego będą stanowić wszyscy pacjenci, u których wykonano splenektomię, i którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami. Na podstawie oszacowań wykonanych przez autorów wniosku można dojść do mylnego wniosku, że populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia romiplostymem jest dużo niższa niż w rzeczywistości i uwzględnia jedynie pacjentów po nieskutecznej kolejnej terapii (po wykonaniu splenektomii i nieskutecznej terapii kortykosteroidami).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK /?	Przyjęto założenie, że romiplostym przejmie 100% udziałów w rynku populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego, ponieważ w chwili składania wniosku refundacyjnego (również w chwili przekazywania niniejszej AWA) brak było refundowanych komparatorów. Jednak podczas szacowania wielkości populacji docelowej uwzględniono, że romiplostym stosować będzie tylko około 63% chorych z populacji spełniającej kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia stosowania eltrombopagu, ponieważ nie jest on aktualnie finansowany ze środków publicznych. Takie podejście jest w pełni uzasadnione.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE / ?	Według danych NFZ romiplostym był stosowany u 2 pacjentów w roku 2012, 1 pacjenta w roku 2013 oraz u 2 pacjentów w roku 2014 (w ramach chemioterapii niestandardowej, łączna wartość tych świadczeń wyniosła około 438 tys. PLN), natomiast wnioskodawca w niniejszym raporcie zakłada, że aktualnie żaden pacjent nie jest leczony produktem leczniczym Nplate. Dodatkowo według danych NFZ w 2011 roku w Polsce było 3 206 chorych na ITP, w roku 2012 3 488, natomiast w roku 2013 3 702 chorych. Na podstawie tych danych oszacowano, że w roku 2015 w Polsce będzie około 3 917 chorych na ITP. Wnioskodawca posłużył się danymi z lat 2007-2008 i przyjął, że w roku 2015 w Polsce będzie 3 238 chorych na ITP (taka sama liczba chorych co roku 2008). Wartość ta wydaje się być zaniżona w stosunku do danych przedstawionych przez NFZ.
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?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
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?	?	Wątpliwości analityków budzi przyjęta średnia masa ciała pacjentów oraz dawkowanie romiplostymu (patrz w tabeli 35)
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Błędy nie wpływają na wiarygodność analizy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 453 Rok 2: 483
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 130 Rok 2: 138
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 82** Rok 2: 87**
---	----------------------------

* - autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce. Na podstawie danych NFZ z lat 2012-2014 można stwierdzić, że wydano 2 zgody na jego stosowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w 2012 roku, 1 zgodę w roku 2013 oraz 2 zgody w roku 2014.

** - autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili jedynie pacjentów, którzy zostali poddani kolejnej linii leczenia (po wykonaniu splenektomii i nieskutecznej terapii kortykosteroidami) i leczenie to było nieskuteczne, lecz kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, w przypadku gdy pacjent był poddany splenektomii i zastosowana u niego sterydoterapia nie były skuteczne, nie zawierają wymogu stosowania jakiegokolwiek kolejnej linii leczenia. Na tej podstawie można stwierdzić, że populację, która będzie mogła być leczona w ramach proponowanego programu lekowego będą stanowić wszyscy pacjenci, u których wykonano splenektomię, i którzy nie odpowiadają na leczenie kortykosteroidami – pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Wariant	Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Wydatki inkrementalne [PLN]	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
minimalny	18 437 654,61	19 664 210,98	12 848 921,42	12 998 332,81	-5 588 733,19	-6 665 878,17
prawdopodobny	22 444 097,27	23 937 180,38	15 640 950,45	15 822 828,46	-6 803 146,82	-8 114 351,92
maksymalny	26 450 539,94	28 210 149,77	18 432 979,48	18 647 324,10	-8 017 560,45	-9 562 825,67
Koszt leków (w tym romiplostym)						
minimalny	18 139 407,14	19 346 122,74	12 358 329,60	12 523 354,59	-5 781 077,54	-6 822 768,15
prawdopodobny	22 081 041,60	23 549 972,59	15 043 754,61	15 244 639,01	-7 037 286,98	-8 305 333,58
maksymalny	26 022 676,05	27 753 822,44	17 729 179,63	17 965 923,42	-8 293 496,42	-9 787 899,02
Koszt romiplostymu						
minimalny	0,00	0,00	8 229 529,19	9 712 405,55	8 229 529,19	9 712 405,55
prawdopodobny	0,00	0,00	10 017 779,24	11 822 879,84	10 017 779,24	11 822 879,84
maksymalny	0,00	0,00	11 806 029,29	13 933 354,12	11 806 029,29	13 933 354,12
Koszt podania leków						
minimalny	83 777,12	89 350,35	249 745,16	222 771,36	165 968,04	133 421,01
prawdopodobny	101 981,61	108 765,89	304 013,97	271 178,85	202 032,36	162 412,96
maksymalny	120 186,11	128 181,43	358 282,79	319 586,35	238 096,68	191 404,92
Koszt monitorowania						
minimalny	44 835,20	47 817,85	80 938,45	82 766,44	36 103,24	34 948,59
prawdopodobny	54 577,75	58 208,51	98 526,11	100 751,32	43 948,36	42 542,81
maksymalny	64 320,29	68 599,17	116 113,77	118 736,20	51 793,48	50 137,03
Koszt leczenia krwawień						
minimalny	169 635,15	180 920,05	159 908,22	169 440,42	-9 726,93	-11 479,62
prawdopodobny	206 496,32	220 233,39	194 655,75	206 259,28	-11 840,56	-13 974,11
maksymalny	243 357,48	259 546,73	229 403,29	243 078,13	-13 954,19	-16 468,59

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent)

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
minimalny	18 461 855,29	19 690 021,61	12 867 740,10	13 017 791,65	-5 594 115,20	-6 672 229,96
prawdopodobny	22 473 556,69	23 968 599,56	15 663 858,37	15 846 515,63	-6 809 698,32	-8 122 083,93
maksymalny	26 485 258,08	28 247 177,52	18 459 976,64	18 675 239,62	-8 025 281,44	-9 571 937,90
Koszt leków (w tym romiplostym)						
minimalny	18 163 607,82	19 371 933,36	12 377 148,27	12 542 813,43	-5 786 459,55	-6 829 119,94
prawdopodobny	22 110 501,01	23 581 391,78	15 066 662,53	15 268 326,18	-7 043 838,48	-8 313 065,59
maksymalny	26 057 394,19	27 790 850,19	17 756 176,78	17 993 838,94	-8 301 217,41	-9 797 011,25
Koszt romiplostymu						
minimalny	0,00	0,00	8 229 529,19	9 712 405,55	8 229 529,19	9 712 405,55
prawdopodobny	0,00	0,00	10 017 779,24	11 822 879,84	10 017 779,24	11 822 879,84
maksymalny	0,00	0,00	11 806 029,29	13 933 354,12	11 806 029,29	13 933 354,12
Koszt podania leków						
minimalny	83 777,12	89 350,35	249 745,16	222 771,36	165 968,04	133 421,01
prawdopodobny	101 981,61	108 765,89	304 013,97	271 178,85	202 032,36	162 412,96
maksymalny	120 186,11	128 181,43	358 282,79	319 586,35	238 096,68	191 404,92
Koszt monitorowania						
minimalny	44 835,20	47 817,85	80 938,45	82 766,44	36 103,24	34 948,59
prawdopodobny	54 577,75	58 208,51	98 526,11	100 751,32	43 948,36	42 542,81
maksymalny	64 320,29	68 599,17	116 113,77	118 736,20	51 793,48	50 137,03
Koszt leczenia krwawień						
minimalny	169 635,15	180 920,05	159 908,22	169 440,42	-9 726,93	-11 479,62
prawdopodobny	206 496,32	220 233,39	194 655,75	206 259,28	-11 840,56	-13 974,11
maksymalny	243 357,48	259 546,73	229 403,29	243 078,13	-13 954,19	-16 468,59

Koszty inkrementalne z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016. Wyniki są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej (patrz „Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy - Populacja” oraz Tabela 49) analitycy AOTM wykonali obliczenia przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że populację docelową stanowią wszyscy pacjenci po splenektomii, nieodpowiadający na leczenie kortykosteroidami, a więc w I roku analizy 157 chorych, natomiast w II roku analizy 156 chorych. Liczbę chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego oszacowano w oparciu o publikację Zawiliska 2009 (odsetek pacjentów po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami – 4%) i dane NFZ (liczba chorych na ITP w Polsce). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki rzeczonych obliczeń.

Należy mieć na uwadze, że w poniższych obliczeniach własnych AOTM zmodyfikowano jedynie wielkość populacji docelowej, pozostałe parametry przyjęto zgodnie z założeniami BIA wnioskodawcy. Wyniki podano jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wyniki z perspektywy poszerzonej są bardzo zbliżone.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne AOTM, perspektywa NFZ, dawka ROM 3 µg/kg m. c. (0,98 fiołki), koszty całkowite

Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Wydatki inkrementalne [PLN]	
2015	2016	2015	2016	2015	2016
43 208 757,28	42 933 542,27	30 080 489,31	28 234 322,18	-13 128 267,97	-14 699 220,09

Dodatkowo, w związku z niepewnością związaną z dawkowaniem romiplostymu wykonano obliczenia własne przyjmując wielkość populacji docelowej jak wyżej oraz dawkowanie romiplostymu na podstawie publikacji Kuter 2013 (badanie typu *extension* o najdłuższym okresie obserwacji, podające wyniki dla okresu do 5 lat przyjmowania ROM, średnia dawka ROM wynosiła ok. **5 do 8 µg/kg mc.** i wykazywała tendencję rosnącą z upływem czasu. Średnia zużywana dawka leku była najwyższa w kohorcie I, tj. kohorcie z największym udziałem pacjentów po splenektomii – 79%). Przyjmując dawkę 5 µg/kg mc. zużywa się średnio 1,62 fiołki leku na pacjenta, przy dawce 8 µg/kg mc. na pacjenta średnio zużywa się 2,59 fiołki leku.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne AOTM, perspektywa NFZ, dawka ROM 5, 8 µg/kg mc. oraz 2 fiołki, koszty całkowite

Scenariusz istniejący [PLN]		Scenariusz nowy [PLN]		Wydatki inkrementalne [PLN]	
2015	2016	2015	2016	2015	2016
Dawka 5 µg/kg m. c. ROM (1,62 fiołki)					
43 208 757,28	42 933 542,27	42 705 309,90	42 212 140,61	-503 447,38	-721 401,65
Dawka 8 µg/kg m. c. ROM (2,59 fiołki)					
43 208 757,28	42 933 542,27	61 833 825,96	63 390 653,39	18 625 068,68	20 457 111,12
Dawka 6,17 µg/kg m. c. ROM (2 fiołki)					
43 208 757,28	42 933 542,27	50 183 536,34	50 491 806,10	6 974 779,06	7 558 263,84

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), na podstawie obliczeń własnych AOTM (wielkość populacji na podstawie danych NFZ i publikacji Zawiliska 2009) dla średniego zużycia na pacjenta **0,98 fiołki (3 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **spadną o 13,1 mln PLN** w I roku i o **14,7 mln PLN** w II roku. Dla zużycia **1,62 fiołki (5 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **spadną o 0,5 mln PLN** w I roku analizy i o **0,7 mln PLN** w II roku. Dla zużycia **2 fiołek (6,17 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **wzrosną o 7 mln PLN** w I roku i o **7,6 mln PLN**. Dla zużycia **2,59 fiołki (8 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **wzrosną o 18,6 mln PLN** w I roku i o **20,5 mln PLN** w II roku analizy.

Powyższe wyniki pokazują jak kluczowym parametrem analizy jest wartość przyjętej średniej dawki romiplostymu.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na kortykosteroidy, lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D 69.3)”.

Populację docelową stanowią pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy poddani zostali splenektomii i nadal wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie (kortykosteroidy). Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o rejestr PLATE (dane z 2007-2008 roku) oraz odsetek pacjentów po splenektomii nieodpowiadających na kortykosteroidy. Dane NFZ sugerują, że liczba pacjentów chorych na ITP w Polsce może być niedoszacowana o około 20%. Dodatkowo wątpliwości budzi przyjęcie założenia, że pacjenci z populacji docelowej poza splenektomią i brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy muszą otrzymać kolejną linię leczenia i dopiero po jej nieskuteczności stosować będą romiplostym. Założenie takie nie jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego i wpływa na zredukowanie o około 37% wielkości populacji docelowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym (2015–2016 r.).

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Nplate (romiplostym). Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli dawkowanie na poziomie 3,02 µg/kg mc. pacjenta (średnia masa pacjenta – 81 kg), to jest około 0,98 fiołki, nie uwzględniono strat leku. Jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia. W obu porównywanych ramionach uwzględniono możliwość stosowania terapii ratunkowej (dożylnie immunoglobuliny, sterydy). Dawkowanie leków w terapii ratunkowej przyjęto na podstawie polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wątpliwości analityków AOTM budzi przyjęta średnia masa ciała pacjentów oraz dawkowanie romiplostymu.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia krwawień. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Ze względu na wykazany w analizie klinicznej brak różnic istotnych statystycznie pod względem ciężkich działań niepożądanych uznano, że koszty związane ich leczeniem nie są kosztami różnicowymi.

Produkt leczniczy Nplate ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc **bezpłatnie dla pacjenta**. Proponowane jest utworzenie **nowej grupy limitowej**, w której Nplate będzie wyznaczała podstawę limitu finansowania. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016. Natomiast z perspektywy poszerzonej (**NFZ + pacjent**) koszty inkrementalne **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016. Wyniki są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej (patrz „Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy - Populacja” oraz Tabela 49) analitycy AOTM wykonali obliczenia przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że populację docelową stanowią wszyscy pacjenci po splenektomii, nieodpowiadający na leczenie kortykosteroidami, a więc w I roku analizy 157 chorych, natomiast w II roku analizy 156 chorych. Liczbę chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego oszacowano w oparciu o publikację Zawilska 2009 (odsetek pacjentów po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami – 4%) i dane NFZ (liczba chorych na ITP w Polsce). Dodatkowo, w związku z niepewnością związaną z dawkowaniem romiplostymu wykonano obliczenia własne przyjmując wielkość populacji docelowej jak wyżej oraz dawkowanie romiplostymu na podstawie publikacji Kuter 2013 (5 do 8 µg/kg mc.).

Obliczenia własne AOTM:

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), na podstawie obliczeń własnych AOTM (wielkość populacji na podstawie danych NFZ i publikacji Zawilska 2009) dla średniego zużycia na pacjenta **0,98 fiołki (3 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **spadną o 13,1 mln PLN** w I roku i o **14,7 mln PLN** w II roku. Dla zuży-

cia **1,62 fiołki (5 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **spadną o 0,5 mln PLN** w I roku analizy i o **0,7 mln PLN** w II roku. Dla zużycia **2 fiołek (6,17 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **wzrosną o 7 mln PLN** w I roku i o **7,6 mln PLN**. Dla zużycia **2,59 fiołki (8 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **wzrosną o 18,6 mln PLN** w I roku i o **20,5 mln PLN** w II roku analizy.

Powyższe wyniki pokazują jak kluczowym parametrem analizy jest wartość przyjętej średniej dawki romiplostymu.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Rozdział 2.5.3.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska, PTHIT 2010	Leczenie ITP	Agoniści TPO-R (romiplostym i eltrombopag) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym w nawrocie lub opornej chorobie niereagującej na liczne inne metody leczenia.
Stany Zjednoczone, AHRQ 2011	Leczenie ITP	Agoniści TPO-R (romiplostym i eltrombopag) są skuteczni w leczeniu chorych na ITP po zabiegu splenektomii.
Stany Zjednoczone, ASH 2011	Leczenie pierwotnej ITP	American Society of Hematology zaleca stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi po zabiegu splenektomii lub mają przeciwwskazania do jej wykonania.
Niemcy, DGHO 2013	Leczenie ITP	DGHO rekomenduje stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu przewlekłej ITP u pacjentów po splenektomii.
Wielka Brytania, NICE 2014	Leczenie ITP romiplostymem	NICE rekomenduje stosowanie romiplostymu w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii pod warunkiem: - oporności na inne metody leczenia oraz terapie ratunkowe; - wysokiego ryzyka poważnych krwawień.
Francja, Prescrire International 2010	Leczenie romiplostymem	Prescrire International zaleca stosowanie Nplate (romiplostym) we wnioskowanym wskazaniu.
Francja, HAS 2009	Leczenie romiplostymem	HAS rekomenduje stosowanie romiplostymu w leczeniu przewlekłej ITP u chorych u których wykonano splenektomię.
Kanada, HC 2009	Leczenie romiplostymem	Health Canada rekomenduje stosowanie Nplate (romiplostym) u pacjentów z ITP po splenektomii.
Europa, ISTH 2012	Leczenie pierwotnej ITP	International Society on Thrombosis and Haemostasis zaleca stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) u pacjentów po splenektomii, powołując się na 40-80% poziom odpowiedzi na leczenie.
Międzynarodowy, ICR 2010	Leczenie pierwotnej ITP	Zalecane jest stosowanie agonistów TPO-R (romiplostym i eltrombopag) w leczeniu pacjentów, którzy nie odpowiadają na pierwszą i drugą linię leczenia (w tym na zabieg splenektomii).

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Wielka Brytania, NICE 2014	Leczenie ITP romiplostymem	NICE rekomenduje finansowanie romiplostymu w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii pod warunkiem obniżenia cena leku.
Australia, PBAC 2010	Leczenie romiplostymem	PBAC rekomenduje finansowanie romiplostymu o chorych z ITP po splenektomii na podstawie akceptowalnego współczynnika kosztów-efektywności.
Szkocja, SMC 2009	Leczenie romiplostymem	SMC rekomenduje finansowanie romiplostymu w leczeniu ITP u pacjentów, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na inne sposoby leczenia. Ograniczeniem jest stosowanie romiplostymu u pacjentów z poważnymi objawami choroby lub o wysokim ryzyku krwawień.
Kanada, CADTH 2010	Leczenie romiplostymem	CADTH nie rekomenduje finansowania romiplostymu powołując się na brak efektywności kosztowej oraz na niepewność dotyczącą bezpieczeństwa stosowania leku.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 57. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Nplate (romiplostym) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu splenektomii - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTHIT , 2010	+			
	Stany Zjednoczone	AHRQ , 2011	+			
		ASH , 2011	+			
	Niemcy	DGHO , 2013	+			
	Wielka Brytania	NICE , 2014		+		Zalecany w przypadku pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia lub oporności na inne linie leczenia oraz terapie ratunkowe.
	Kanada	HC , 2009	+			
	Europa	ISTH , 2012	+			
	Świat	ICR , 2010	+			
	Francja	Prescrire , 2010	+			
HAS , 2009		+				
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE , 2014		+		Refundowanie pod warunkiem obniżenia cena leku.
	Australia	PBAC , 2010	+			
	Szkocja	SMC , 2009	+			Ograniczeniem jest stosowanie romiplostymu u pacjentów z poważnymi objawami choroby lub o wysokim ryzyku krwawień.
	Kanada	CADTH , 2010			-	

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 58. 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)
Austria	TAK	100%	Refundacja w oparciu o indywidualną zgodę.	Nie
Belgia	TAK	100%	Nplate jest refundowany: 1) nowa terapia (6 miesięczna terapia inicjująca) jeżeli pacjent w wieku powyżej 18 lat z przewlekłą ITP i poziomem płytek $\leq 30 \times 10^9/l$, z obecnością lub bez objawów krwotocznych, po splenektomii lub zakwalifikowany do splenektomii, oporny na leczenie kortykosteroidami (1 mg/kg/d w czasie 2 tygodni) lub z przeciwwskazaniem do leczenia kortykosteroidami - Jeżeli pacjent przed splenektomią => wymagany formularz z uzasadnieniem - Koszt pierwszych 6 tygodni terapii pokrywa Amgen - Zaprzestanie terapii w przypadku braku skuteczności po 16 tygodniach (brak wzrostu poziomu płytek $> 30 \times 10^9/l$ lub brak podwojenia poziomu płytek wraz z towarzyszącą poprawą objawów; 2) w przedłużeniu terapii (12 miesięcy): po 6 miesiącach terapii inicjującej i raport oceniający	Nie
Bulgaria	Brak opakowania w obrocie			
Cypr	TAK	100%	Refundacja indywidualna z uwagi na bardzo małą populację, zgodnie z ChPL.	Nie
Czechy	TAK	100%	Możliwość preskrypcji tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych.	Nie
Dania	Brak opakowania w obrocie			
Estonia	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie
Finlandia	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie
Francja	TAK	65%	Lek sierocy, przepisywany tylko w szpitalach. Zlecany tylko przez hematologów lub specjalistów chorób wewnętrznych. Stosowanie leku wymaga stałego monitorowania podczas leczenia.	Nie
Grecja	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie
Holandia	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Brak opakowania w obrocie			
Islandia	Brak opakowania w obrocie			
Liechtenstein	Brak opakowania w obrocie			
Litwa	Brak opakowania w obrocie			
Luksemburg	TAK	100%	Brak ograniczeń	Nie

Łotwa	Brak opakowania w obrocie			
Malta	Brak opakowania w obrocie			
Niemcy	TAK	100%	100% refundacji (na wykazie chorób przewlekłych "ALD") w leczeniu przewlekłej ITP w drugiej linii leczenia pacjentów dorosłych po splenektomii, opornych na inne leczenie oraz w drugiej linii leczenia pacjentów bez splenektomii u których zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazany.	Nie
Norwegia	Brak opakowania w obrocie			
Portugalia	Brak opakowania w obrocie			
Rumunia	Brak produktu w sprzedaży			
Słowacja	TAK	100%	Terapia musi być zaaprobowana przez firmę ubezpieczeniową co 3 miesiące.	Nie
Słowenia	TAK	75%	Na pozytywnej liście leków stosowanych w leczeniu otwartym z 75% refundacją pokrywaną z obowiązkowego ubezpieczenia. Preskrypcja ograniczona wyłącznie do hematologów w oparciu o decyzję komisji kliniki hematologii.	Nie
Szwajcaria	TAK	100%	U pacjentów po splenektomii u których odpowiedź na inne leczenie jest niewystarczająca. U pacjentów przed splenektomią przy przeciwwskazaniach do kortykosteroidów i immunoglobulin.	Nie
Szwecja	TAK	100%	Czas stosowania terapii ograniczony do 4 lat.	Nie
Węgry	TAK	100%	U dorosłych pacjentów, z poziomem płytek $<30 \times 10^9/l$, i zwiększonym ryzyku krwawienia, w przypadku gdy pacjenci nie reagują na długoterminowe leczenie kortykosteroidami lub immunoglobulinami, w przypadku oporności następującej po splenektomii, lub gdy splenektomia jest przeciwwskazana w opinii hematologa, chirurga lub anestezjologa; leczenie powinno być zaprzestane po 4 tygodniach leczenia dawkami maksymalnymi bez poprawy klinicznej poziomu płytek dla prewencji krwawień;	Tak
Wielka Brytania	TAK	100%	W leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych opornych na leczenie standardowe i leczenie ratujące życie lub u których wysokie ryzyko krwawień wymaga częstego stosowania leczenia ratującego życie.	Nie
Włochy	TAK	100%	Brak ograniczeń. Monitorowanie leczenia w rejestrze.	Tak

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Nplate jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W 7 krajach finansowanie leku odbywa się bez ograniczeń, natomiast pozostałe systemy refundacji przewidują ograniczenia w postaci m.in. czasu stosowania terapii, konieczności preskrypcji wyłącznie przez lekarzy specjalistów lub w wyspecjalizowanych ośrodkach. Stosuje się również ograniczenia względem stanu klinicznego pacjenta, w tym ograniczenie co do przebytej splenektomii/przeciwwskazań do jej przeprowadzenia lub liczby płytek krwi. W dwóch krajach, na Węgrzech oraz we Włoszech, stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w czterech krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹³ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), a w pozostałych trzech nie jest finansowany ze środków publicznych (nie przekazano przy tym informacji dotyczących stanu finansowania przedmiotowej technologii w Chorwacji). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100% przez płatnika. W Grecji oraz Estonii nie występują ograniczenia co do finansowania leku Nplate, natomiast na Słowacji i na Węgrzech finansowanie leku odbywa się wyłącznie w przypadku spełniania określonych warunków. Na Słowacji wymogiem jest uzyskanie ponownej zgody na leczenie co każde kolejne 3 miesiące, natomiast na Węgrzech stosuje się ograniczenia dotyczące liczby płytek krwi, powodzenia wcześniejszego leczenia oraz statusu splenektomii. Tylko na Węgrzech stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

¹³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

**Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Nplate (romiplostym) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów po niepowodzeniu sple-
nektomii**

Ekspert	
<p>Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p style="text-align: center;">[REDACTED]</p> <p>„1. Rokowanie u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na splenektomię jest złe, zagrażając im ciężkie powikłania krwotoczne m.in. zgon z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego, choroba w znaczący sposób pogarsza także ich jakość życia. 2. Dotychczas stosowane leczenie w. w. pacjentów jest trudne, zagrażające groźnymi powikłaniami, kosztowne i mało skuteczne. 3. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wykazały długotrwałą (obserwacje >5.letnie) skuteczność romiplostymu u ~ 80% w. w. pacjentów. 4. Romiplostym jest lekiem dobrze tolerowanym, a istotne działania uboczne (powikłania zakrzepowe, odkładanie się retykuliny w szpiku) zdarzają się rzadko. 5. Uzyskanie wzrostu liczby płytek krwi >50 000/μl poprawia w znaczącym stopniu jakość życia, zmniejsza ilość hospitalizacji i u większości pacjentów umożliwia powrót do normalnego trybu życia, a także powrót do pracy. 6. Grupa w. w. pacjentów jest stosunkowa nieliczna. 7. Aktualne międzynarodowe i Polskie wytyczne przewidują stosowanie agonistów trombo-poetyny (romiplostym, eltrombopag) w III linii leczenia u chorych po splenektomii. 8. Lek jest finansowany ze środków publicznych w znacznej większości krajów UE, jest od kilku lat stosowany w USA, Kanadzie, Australii i innych krajach.”</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>„Nie dotyczy”</p>
<p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu</p>	<p>„Popieram projekt finansowania ze środków publicznych terapii romiplostymem w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną postacią ITP po splenektomii. Moja opinia wynika z danych z piśmiennictwa oraz pozytywnych opinii ekspertów, wygłaszanych podczas międzynarodowych zjazdów i konferencji hematologicznych. Lek ten umożliwia uzyskanie wzrostu liczby płytek do „bezpiecznych” wartości u ~ 80% pacjentów po splenektomii, a jego działania uboczne są niewielkie. Dla tych pacjentów jak dotąd nie ma innej dobrej opcji terapeutycznej, gdyż inne leki stosowane w tym wskazaniu (leki immunosupresyjne, danazol) wykazują małą skuteczność, a dużą toksyczność. Mam też własne doświadczenie, oparte na stosowaniu romiplostymu w małej 16-osobowej grupie chorych, u których wyniki leczenia były bardzo dobre, a działania uboczne znikome.”</p>

[Źródło: opinie ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, EAN: 5909990766994 w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)” wpłynął do AOTM dnia 23.06.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-21052-119/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla romiplostymu w populacji pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię w analizie wnioskodawcy wskazano drugi lek z grupy agonistów TPO-R - Revolade (eltrombopag), który obecnie nie jest refundowany w Polsce. Lek ten jest rekomendowany przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu ITP. Drugim komparatorem jest placebo - brak zastosowania stałej terapii zwiększającej liczbę płytek krwi a jedynie podawanie doraźnego leczenia ratującego w razie potrzeby.

Skuteczność kliniczna

Podstawową analizę skuteczności klinicznej romiplostymu oparto na porównaniu z dwoma komparatorami: placebo (Kuter 2008) oraz eltrombopagiem (w ramach porównania pośredniego przez PLC: Kuter 2008a vs. Cheng 2011).

Na podstawie wyników próby klinicznej Kuter 2008a stwierdzono istotne statystycznie różnice świadczące na korzyść romiplostymu względem placebo w następujących surogatowych punktach końcowych: odpowiedź płytkowa ogółem, długotrwała odpowiedź płytkowa, długotrwała odpowiedź płytkowa łącznie z osobami, które otrzymały doraźne leczenie ratunkowe, długotrwała odpowiedź płytkowa ze stabilną dawką ROM, przemijająca odpowiedź płytkowa, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową. Romiplostym wykazał również przewagę nad placebo zwiększając jakość życia pacjentów leczonych w tej grupie. Znamienne statystycznie różnice zidentyfikowano w zakresie punktów końcowych związanych z aktywnością fizyczną (w zakresie objawów, niepokoju i aktywności społecznej) oraz zdrowiem reprodukcyjnym kobiet ogółem.

Porównanie pośrednie romiplostymu i eltrombopagu przez placebo wykazało znamienne istotną różnicę w zakresie szansy wystąpienia odpowiedzi płytkowej ogółem. Wyniki porównania pośredniego ROM vs. ELT należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na średni poziom homogeniczności porównywanych prób klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa stosowania romiplostymu wykazała podobny profil bezpieczeństwa w stosunku placebo. Wśród pacjentów poddanych wcześniej splenektomii stwierdzono dwie istotne statystycznie różnice świadczące na korzyść wnioskowanej interwencji: zmniejszenie ryzyka występowania dowolnego epizodu związanego z krwawieniem oraz zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego w wyniku epizodu krwawienia.

Zidentyfikowano także znamienne statystycznie różnice w zakresie oceny bezpieczeństwa ROM vs. PLC w szerszej niż wnioskowana populacji, tj. wśród pacjentów z grupy po splenektomii jak i z zachowaną śledzioną. Stwierdzono negatywne skutki dla grupy pacjentów w grupie ROM, dotyczące wzrostu ryzyka wystąpienia bólu głowy, bólu mięśni, zawrotów głowy, bólu brzucha, niestrawności oraz bólu mięśni. Pozytywną konsekwencją przyjmowania ROM było wydłużenie czasu do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem w porównaniu do grupy PLC.

Porównanie pośrednie ROM vs. ELT wykazało gorszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w zestawieniu z komparatorem. Romiplostym zamiennie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia bezsenności, zawrotów głowy oraz niestrawności.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zysk QALY w przypadku stosowania ROM w miejsce BST wynosi **0,64** (12,61 dla ROM oraz 11,96 dla BST). Natomiast średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania BST ok. 3,95 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości **0,75 mln PLN**.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli **dominującą** nad BST.

Dla porównania ROM vs. ELT inkrementalna średnia długość życia skorygowana jego jakością w analizowanym horyzoncie czasowym wynosi **0,46** QALY (12,61 dla ROM oraz 12,15 dla ELT). Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym na leczenie jednego chorego z zastosowaniem ROM wynosi ok. 3,19 mln PLN, a w przypadku stosowania ELT ok. 3,77 mln PLN, co oznacza różnicę w wysokości **0,58 mln PLN**.

Jak wynika z powyższego, ROM jest terapią skuteczniejszą i tańszą, czyli **dominującą** nad ELT.

Wyniki w perspektywie wspólnej są właściwie zbieżne z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Zgodnie z wynikami analizy progowej w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 930,26 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 940,48 PLN** z perspektywy wspólnej w przypadku stosowania ROM zamiast BST.

Natomiast dla porównania ROM vs. ELT, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Nplate (romiplostym), wynosi: **4 358,80 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **4 365,83 PLN** z perspektywy wspólnej.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to .

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości wykonana przez Wnioskodawcę zmiana wnioskowania dla porównania ROM vs. BST ma miejsce tylko w przypadku modyfikacji parametru dotyczącego **struktury leków stosowanych podczas leczenia ratunkowego** – przy przyjęciu wartości alternatywnych na podstawie danych od Wnioskodawcy ROM przestaje być terapią dominującą, a wartość współczynnika ICUR wynosi 100 549,16 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 84 394,77 PLN z perspektywy wspólnej (czyli ROM pozostaje interwencją kosztowo-użyteczną).

Dla porównania ROM vs. ELT bez względu na rozpatrywany scenariusz wnioskowanie analizy ekonomicznej pozostaje niezmienione, tj. romiplostym jest w rozpatrywanej populacji terapią dominującą względem eltrombopagu.

Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej.

Zdaniem analityków AOTM testowane zakresy zmienności parametrów niepewnych w ramach analizy wrażliwości są niewystarczające, zwłaszcza dla średniej zużywanej dawki ROM na podanie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016. Natomiast z perspektywy poszerzonej (**NFZ + pacjent**) koszty inkrementalne **spadną o 6,8 mln PLN** w roku 2015 i o **8,1 mln PLN** w roku 2016. Wyniki są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej analitycy AOTM wykonali obliczenia przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że populację docelową stanowią wszyscy pacjenci po splenektomii, nieodpowiadający na leczenie kortykosteroidami, a więc w I roku analizy 157 chorych, natomiast w II roku analizy 156 chorych. Liczbę chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego oszacowano w oparciu o publikację Zawiliska 2009 (odsetek pacjentów po splenektomii, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami – 4%) i dane NFZ (liczba chorych na ITP w Polsce). Dodatkowo, w związku z niepewnością związaną z dawkowaniem romiplostymu

wykonano obliczenia własne przyjmując wielkość populacji docelowej jak wyżej oraz dawkowanie romiplostymu na podstawie publikacji Kuter 2013 (5 do 8 µg/kg mc.).

Obliczenia własne AOTM:

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nplate (romiplostym), na podstawie obliczeń własnych AOTM (wielkość populacji na podstawie danych NFZ i publikacji Zawilska 2009) dla średniego zużycia na pacjenta **0,98 fiołki (3 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **spadną o 13,1 mln PLN** w I roku i o **14,7 mln PLN** w II roku. Dla zużycia **1,62 fiołki (5 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **spadną o 0,5 mln PLN** w I roku analizy i o **0,7 mln PLN** w II roku. Dla zużycia **2 fiołek (6,17 µg/kg mc.)** na pacjenta koszty inkrementalne **wzrosną o 7 mln PLN** w I roku i o **7,6 mln PLN**. Dla zużycia **2,59 fiołki (8 µg/kg mc.)** koszty inkrementalne **wzrosną o 18,6 mln PLN** w I roku i o **20,5 mln PLN** w II roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 10 dokumentów odnoszący się do stosowania romiplostymu w rozpatrywanym wskazaniu. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie romiplostymu w leczeniu ITP u pacjentów po splenektomii (międzynarodowe ICR i ISTH, kanadyjski HC, amerykańskie ASH i AHRQ, brytyjski NICE, francuskie HAS i Prescrire, niemiecki DGHO oraz także polski PTHiT). Jedynie NICE wskazuje na ograniczenie stosowania romiplostymu tylko do pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia lub w razie oporności na inne linie leczenia oraz terapie ratunkowe.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji romiplostym w przedmiotowym wskazaniu (australijska PBAC, szkocka SMC oraz brytyjska NICE), z czego NICE warunkuje refundowanie dostarczeniem przez producenta romiplostymu po obniżonej cenie. Jedna odnaleziona rekomendacja jest negatywna – kanadyjski CADTH nie rekomenduje refundowania romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Podolak-Dawidziak 2009** Podolak-Dawidziak M. Patogeneza immunologicznej plamicy małopłytkowej. *Acta Haematol. Pol.* 2009;40: 837–842.
- Szczeklik 2013** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.
- Zawilska 2009** Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematol. Pol.* 2009;40(4): 843-849.
- Zawilska 2011** Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Post N Med* 2011;24(7):577-584.

Rekomendacje

- AHRQ 2011** Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ): The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.
- ASH 2011** 2011 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP).
- CADTH 2010** Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation – Romiplostim. Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
- DGHO 2013** Immunthrombozytopenie (ITP).
- HAS 2009** Progrès thérapeutique important dans le traitement de recours du purpura thrombopénique idiopathique chronique. NPLATE - CT 6579 - English version.
- HAS 2010** Progrès thérapeutique important dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique en échec aux traitements habituels chez l'adulte. REVOLADE - CT 8151 - Version anglaise.
- Health Canada 2009** Summary Basis of Decision (SBD) for NPLATE.
- Health Canada 2011** Summary Basis of Decision (SBD) for REVOLADE.
- ICR 2010** Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115 (2):168-186.
- ISTH 2012** Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults.
- NICE 2013** Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205).
- NICE 2014** Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura.
- PBAC 2010** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - ROMIPLOSTIM, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms, Nplate®.
- Prescribe International 2010** In- Eltrombopag. Idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment failure: romiplostim is a better option.
- PTHit 2010** Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, i in. Wytoczne PTH. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2010; 120 (Suppl).
- SMC 2009** romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) No. (553/09).

Analiza kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet

- Bussel 2009** Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., i.in., *Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP*, Blood. 2009 Mar 5;113(10):2161-71
- Cersosimo 2009** Cersosimo R.J., *Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura*, Clinical Therapeutics 2009, 31 (9) (pp 1887-1907)
- Cheng 2011** Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., i.in., *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study.*, The Lancet 2011 vol. 377 (pp 393-402)
- ChPL Nplate** Charakterystyka Plroduktu Leczniczego Nplate®
- ChPL Revolade** Charakterystyka Plroduktu Leczniczego Revolade®
- Cooper 2012** Cooper K.L., Fitzgerald P., Dillingham K., i.in., *Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: Methods for indirect comparison*, International Journal of Technology Assessment in Health Care 2012, 28 (3) (pp 249-258)
- EMA 2008** CHMP assessment report for Nplate, Procedure No. EMEA/H/C/942, European Medicine Agency, *Evaluation of Medicines for Human Use*, EMEA/654269/2008
- EMA 2010** CHMP assessment report for Revolade, Procedure No. EMEA/H/C/001110, European Medicine Agency, *Evaluation of Medicines for Human Use*, EMA/CHMP/279276/2010
- GSK 2010** Response to Appraisal Consultation Document Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura, GlaxoSmithKline, 1 July 2010
- George 2008** George J.N., Mathias S.D., Go R.S., i.in., *Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results from two randomized, placebo-controlled trials*, British Journal of Haematology 2009, 144 (3) (pp 409-415)
- Gernsheimer 2010** Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., i.in., *Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010, 8 (6) (pp 1372-1382)
- Ipema 2009** Ipema H.J., Jung M.Y., Lodolce A.E., *Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura*, Annals of Pharmacotherapy 2009, 43 (5) (pp 914-919)
- Keating 2012** Keating G.M., *Romiplostim: A review of its use in immune thrombocytopenia*, Drugs 2012, 72 (3) (pp 415-435)
- Khellaf 2011** Khellaf M, Michel M, Quittet P, i.in., *Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program*, Blood. 2011 Oct 20;118(16):4338-45
- Kuter 2008a/b** Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., i.in., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*, The Lancet 2008, 371 (9610) (pp 395-403)
- Kuter 2010** Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, i in. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study (ASH Annual Meeting Abstracts). Blood 2010, November 19, 116(21): 68
- Kuter 2013** Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., i.in., *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy*, British Journal of Haematology 2013, 161 (3) (pp 411-423)
- Kłak 2012** Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D., *Metody kwestionariuszowe badania jakości życia*, Probl Hig Epidemiol 2012, 93(4): 632-638
- Lam 2010** Lam M.S., *Review article: second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults*, Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners 2010, 16 (2) (pp 89-103)
- Lee 2013** Lee D., Thornton P., Hirst A. i in., *Cost Effectiveness of Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in Ireland*, Applied Health Economics and Health Policy 2013, 11: 457 – 469
- Provan 2011** Provan D., Stasi R., Newland A.C., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*, Blood 2010, 115: 168-186
- Rodeghiero 2013** Rodeghiero F., Stasi R., Giagounidis A., i.in., *Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials*, Eur J Haematol. 2013 Aug 8. doi: 10.1111/ejh.12181. [Epub ahead of print]
- STA 2009** Mowatt G., Boachie C., Crowther M., i.in., *Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal, 2008*, <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1767.pdf> (data dostępu 30.10.2013 r.)

-
- Szende 2010** Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P., *Measurement of utility values in the UK for health states related to immunethrombocytopenic purpura*, Current Medical Research & Opinion 2010, 26(8): 1893-903
- URPL 2010** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Nplate® (romiplostym) - Nowe zalecenia dotyczące dostosowywania dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) oraz ostrzeżenia dotyczące jego stosowania u pacjentów z ITP i zaburzeniami czynności wątroby, 2010*
- URPL 2011** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów otrzymujących romiplostym (Nplate®), 2011*
- Weitz 2012** Weitz I., Sanz M.A., Henry D., i.in., *A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia*, Current Medical Research and Opinion 2012, 28 (5) (pp 789-796)
- Zawilska 2009** Zawilska K., *Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu*, Acta Haematologica Polonica 2009, 40(4): 843-849
- Zawilska 2010** Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K., *Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej*, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów, Medycyna Praktyczna 2010, 120 (Suppl): 2-28

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia” [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia” [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Nplate® (romiplostym) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia” [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 31 stycznia 2014 r.;
- Zal. 4. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 60. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu małopłytkowość immunologiczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Doplata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych										
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	54,00	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestacyjne: 1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u	ryczałt	3,32
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357		113,94	134,12	134,12		ryczałt	3,20
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463		238,68	269,09	268,24		ryczałt	4,05
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426		54,09	67,27	67,06		ryczałt	3,41
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525		114,37	134,57	134,12		ryczałt	3,65

Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD-10: D69.3)

	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624		238,74	269,16	268,24	dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; <i>Large granular lymphocytic leukemia</i>); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; <i>pure red cell aplasia</i>); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie ; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy łe u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	4,12
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne	277,61	311,28	311,28		ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913		362,66	400,58	311,28		ryczałt	92,50
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616		101,12	116,65	67,06		ryczałt	52,79
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	171,43	194,48	134,12		ryczałt	63,56
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814		343,44	379,09	268,24		ryczałt	114,05
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111		46,72	55,87	32,19		ryczałt	26,88
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami ; Zespół PO-EMS	ryczałt	3,20

Danazolium	Danazol Jelfa, tabl., 200 mg	100 tabl.	5909990282517	73.0, Hormony płciowe - antygonadotropiny - danazol	102,06	120,76	115,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Refundowane wskazania pozarejestracyjne: Małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie ; Zespół mielodysplastyczny (MDS)	ryczałt	8,66
	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 tabl. (fiol.)	5909990925339		97,20	115,66	115,66		ryczałt	3,56
Prednisolum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym idiotypyczna plamica małopłytkowa u dorosłych – na podstawie ChPL)	ryczałt	8,32
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	12,10	5,92		ryczałt	9,38
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023		22,46	29,62	29,62		ryczałt	5,33
	Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		16,20	20,34	11,85		ryczałt	11,69
	Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		21,60	27,95	23,70		ryczałt	8,52
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,46	29,62	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; w tym: przewlekła oporna plamica małopłytkowa (ChPL)	ryczałt	3,20
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826		15,12	20,21	17,77		ryczałt	5,64
	Imuran, tabl. powl., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211		31,10	38,70	29,62		ryczałt	12,28
	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810		50,11	61,84	59,24		ryczałt	6,16
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,50	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W tym samoistna plamica małopłytkowa (z ChPL)	ryczałt	4,43
	Medrol, tabl., 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215		33,48	43,94	43,94		ryczałt	11,38

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej:										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	Obejmuje samoistną plamicę małopłytkową	bezpłatne	0 zł
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		25,92	27,22	27,22		bezpłatne	0 zł
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,28	131,54	131,54		bezpłatne	0 zł

[Źródło: Obwieszczenie MZ]