



**Stosowanie produktu Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, styczeń 2017

**W odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 17 stycznia 2017 roku (numer pisma OT.4351.40.2016.PW.21) w sprawie niezgodności analiz przedłożonych wraz z wnioskami o objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymogów, przesyłamy wyjaśnienia odnośnie przedmiotowych niezgodności.**

### **Treść niezgodności numer I. 1.**

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2. Rozporządzenia) – odnaleziono pierwotne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy (Neunert Cindy, et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016).

### **Odpowiedź w sprawie niezgodności numer I.1.**

Badanie

*Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Aug;63(8):1407-13. doi: 10.1002/pbc.26003. Epub 2016 May 2.*

nie zostało odnalezione w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na dzień 25.04.2016.

Ww. badanie zostało uwzględnione w bibliografii do analizy klinicznej, a jego wyniki i charakterystyka zostały uzupełnione, odpowiednio w rozdziale 6. – Badania o niższej wiarygodności oraz rozdz. 14.4.

### **Treść niezgodności I.2.**

Przeegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) – zgodnie z aktualnymi na dzień złożenia wniosku refundacyjnego wytycznymi praktyki klinicznej, pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą od 3 do 12 miesięcy) i przewlekłą (trwającą  $\geq 12$  miesięcy). W związku z powyższym, populacja docelowa wskazana we wniosku to pacjenci z przewlekłą ITP, czyli trwającą  $\geq 12$  miesięcy. Wyniki AK obejmują pacjentów z ITP. trwającą  $\geq 6$  miesięcy pochodzących z próby klinicznej PETIT, czyli populację niezgodną z wnioskowaną. Na tej podstawie Agencja wskazuje, że zapis kryterium selekcji populacji do przeglądu systematycznego oraz określenie populacji docelowej z wniosku są identyczne w brzmieniu, ale nie definiują w ten sposób przewlekłej ITP.

### **Odpowiedź w sprawie niezgodności numer I.2.**

W niniejszej analizie oceniano populację chorych z rejestracyjnego badania klinicznego fazy III o akronimie PETIT2, która obejmowała pacjentów pediatrycznych tj. w wieku od 1. roku życia do 17 lat z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej >12 miesięcy od rozpoznania) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej odpornej na co najmniej jedno dotychczasowe leczenie, co pozostaje zgodne z wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Revolade®. Niemniej, w innej próbie klinicznej tj. badaniu fazy II o akronimie PETIT poza dziećmi z przewlekłą ITP. tj. trwającą >12 miesięcy od rozpoznania uwzględniono także pacjentów z przetrwałą postacią choroby tzn. trwającą >6 miesięcy.

Należy podkreślić, że były to aktualnie jedyne dostępne badania kliniczne o dużej wiarygodności, które dotyczyły oceny efektów klinicznych interwencji wnioskowanej u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Dodatkowo, liczba pacjentów z przetrwałą ITP w badaniu PETIT była relatywnie mała i wynosiła odpowiednio: 8 (18%) w grupie badanej oraz 2 (9%) w grupie kontrolnej.

Niemniej, uwzględnienie wyników badania a akronimie PETIT stanowi pewne ograniczenie analizy klinicznej, co zostało podkreślone w rozdziale 10. („kryteria włączenia pacjentów do obu badań RCT były bardzo zbliżone, niemniej do badania PETIT włączono pacjentów z **przetrwałą lub przewlekłą ITP**, tj. trwającą dłużej niż 6 miesięcy, a w badaniu PETIT2 uwzględniono pacjentów z **przewlekłą ITP** – trwającą dłużej niż 12 miesięcy”).

### **Treść niezgodności I.3.**

Przegląd systematyczny badań nie zawiera zestawienia wszystkich wyników określonych w kryteriach włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia) – brak wyników dotyczących oceny jakości życia zawartych w „Supplement to” Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. Lancet Haematol. 2015.

### **Odpowiedź w sprawie niezgodności numer I.3.**

Wyniki dotyczące wpływu eltrombopagu na jakość życia pacjentów pediatrycznych w badaniu o akronimie PETIT (zmiany jakości życia oceniane na podstawie kwestionariusza The Kids' ITP Tools) zostały opisane w analizie klinicznej na podstawie abstraktu konferencyjnego: *Blanchette VS, Grotzinger KM, Marcello L i wsp. Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag in the PETIT study. Blood 2012; 120(21), [Blood Conference: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2012. Abstract No.2197. Poster]* oraz opracowania wtórnego odnalezione na stronie agencji FDA: *Ehrlich LA. Clinical Review. NDA 022291, S-015 Promacta® (eltrombopag) tablets. May 26, 2015.*

W materiale „Supplementary Material” do badania o akronimie PETIT [1] dostępnym online ([http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(15\)00114-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(15)00114-3/fulltext)) i będącym dokumentem w formacie audio (wywiadem), autor badania mówił o ograniczeniach żywieniowych podczas stosowania eltrombopagu u dzieci oraz nowej formie leku w postaci zawiesiny doustnej, dogodnej dla dzieci w wieku poniżej 6. roku życia. Aspekty te związane z jakością życia dzieci przyjmujących eltrombopag zostały przedstawione przez autorów analizy klinicznej w rozdziale 9. – Dyskusja. W powyższym suplemencie do badania PETIT nie zidentyfikowano innych, istotnych informacji dotyczących jakości życia pacjentów.

#### **Treść niezgodności I.4.**

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu nie zawiera informacji dotyczącej typu hipotezy badawczej: superiority/ non-inferiority/ equivalence/ inna hipoteza/ nie określono w publikacji (brak danych) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

#### **Odpowiedź w sprawie niezgodności numer I.4.**

Informacje z zakresu typu hipotezy badawczej w badaniach RCT włączonych do przeglądu opisane zostały w odpowiednim fragmencie dotyczącym charakterystyki badań w rozdziale 9. – Dyskusja:

„Badania RCT o akronimach PETIT oraz PETIT2 uzyskały po 4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, m.in. ze względu na zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją. Badania PETIT oraz PETIT2 zaprojektowano jako superiority tj. weryfikujące hipotezę o wyższości jednej interwencji nad drugą (eltrombopag vs. placebo).

Ocena wiarygodności badania [13] w skali Jadad była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak w referencyjnej publikacji odpowiednich danych dotyczących metodologii (opis badania dostępny jest tylko na stronie internetowej czasopisma Blood). Randomizowane badanie [13] również stanowiło próbę kliniczną typu superiority (eltrombopag vs. placebo).”

Dodatkowo, informacje o typie hipotezy badawczej w uwzględnionych badaniach RCT uzupełniono w odpowiednich tabelach Critical appraisal w rozdz. 14.4. analizy klinicznej.

#### **Treść niezgodności III.1**

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia) - szacując wielkość tej populacji wykorzystano dane odnoszące się do pacjentów, którzy byli

*nieskutecznie leczeni glikokortykosteroidami (średnia długość pierwszoliniowego leczenia glikokortykosteroidami w badaniu PLATE wynosiła 14 tygodni). Zgodnie z aktualnymi na dzień złożenia wniosku refundacyjnego wytycznymi praktyki klinicznej, pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) klasyfikuje się jako noworozpoznaną, przetrwałą (trwającą od 3 do 6 miesięcy) i przewlekłą (trwającą  $\geq 12$  miesięcy). W związku z powyższym, populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana to pacjenci z przewlekłą ITP, czyli trwającą  $\geq 12$  miesięcy, a oszacowana przez wnioskodawcę liczebność nie odpowiada tej populacji'*

### **Odpowiedź w sprawie niezgodności numer III.1**

Produkt leczniczy Revolade<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Wskazane powyżej zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii uwzględnia łącznie dwa kryteria określające: charakter ITP (przewlekła postać) oraz linię leczenia (kolejna linia po niepowodzeniu innych, standardowych sposobów leczenia).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych oraz analizą dostępnej literatury obydwie w/w aspekty są skorelowane, tj. choroba nieodpowiadająca na leczenie z wykorzystaniem standardowych sposobów leczenia ITP z wysokim prawdopodobieństwem przekształci się w przewlekłą postać lub dotyczy przewlekłej postaci, w zależności od I-liniowego postępowania z pacjentem i czasu wdrożenia leczenia farmakologicznego.

Na tej podstawie w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie drugie kryterium, ujmując pierwsze pośrednio i zakładając, że 100% pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia zakwalifikuje się do postaci przewlekłej choroby w określonym momencie życia.

Potwierdzeniem w/w aspektów i przyjętych założeń są wyniki badań przeprowadzonych w polskich ośrodkach (np. referencje [81] i [83] w BIA).

[REDACTED] przedstawił własne doświadczenia z leczenia pacjentów z ITP (ref. [81]): wśród 148 pacjentów, 16,9% (25 chorych) cechowało się przewlekłą postacią choroby, a 20,3% (30 chorych) kwalifikowało się do leczenia II i III linii (w tym prawdopodobnie leczenia farmakologicznego po samej obserwacji stanowiącej sposób postępowania I linii).

Analogicznie, wśród 206 pacjentów włączonych do badania Richter-Przygońska i wsp., 2014 (ref. [83]), 20 chorych (9,7%) spełniało kryteria przewlekłej postaci, a leczenie kolejnych linii wdrożono u 35 pacjentów, w tym u 3 za pomocą splenektomii.

Raportowane powyżej informacje mogą oznaczać, że w danym momencie obserwacji od 57,1% (20/35) do 83,3% (25/30) populacji chorych, których liczebność została przedstawiona w BIA kwalifikują się do stosowania wnioskowanej technologii. Nie oznacza to jednak, że u pozostałych osób w okresie najbliższych miesięcy choroba nie przekształci się w formę przewlekłą.

Oceniając liczebność populacji przedstawionych w BIA (zgodnych z § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia) uwzględniono efekt potencjalnej późniejszej diagnozy postaci przewlekłej.

Przeprowadzając korektę liczebność wszystkich populacji przedstawionych w BIA (zarówno zgodnych z § 6. ust. 1 pkt 1 lit a jak i § 6. ust. 1 pkt 1 lit b i § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) należałoby pomnożyć raportowane liczebności przez wartość z zakresu od 57,1% (20/35) do 83,3% (25/30). W ramach takiego podejścia dodatkowe nakłady finansowe towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego uległyby zmniejszeniu do poziomu od 57,1% (20/35) do 83,3% (25/30) dodatkowych nakładów finansowych raportowanych obecnie w BIA.

Niemniej jednak z wysokim prawdopodobieństwem w/w przekształcenie zaniżałoby wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, szczególnie przy ograniczonej liczbie dostępnych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce, które przekładają się na mniejsze prawdopodobieństwo zahamowania choroby przed 12. miesiącem manifestacji jej objawów.

### **Aktualizacja cen progowych prezentowanych w analizie ekonomicznej**

W modelu przedkładanym AOTMiT dokonano aktualizacji progu opłacalności do poziomu 130 002 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Zmodyfikowano wyłącznie wartość komórki: F15 arkusza „Ustawienia” (próg wykorzystywany przy kalkulacji cen progowych) oraz E60 arkusza „Reset” (wartość komórki przywracana w procedurze powrotu do ustawień początkowych modelu).

Model ze zaktualizowanym progami dołączono do niniejszego dokumentu.

Zaktualizowane ceny progowe w analizie podstawowej przedstawiono poniżej.

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



