



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu
leczniczego Revolade (eltrombopag)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą
pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.40.2016

Data ukończenia: 24 luty 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland 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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ABHH	Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
AK	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASH	American Society of Hematology
AST	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
ciTP	przewlekła małopłytkowość immunologiczna (chronic Immune Thrombocytopenic Purpura)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DB	podwójne zaślepienie badania (double-blind)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EHA	European Hematology Association
ELT	eltrombopag
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICON2	akronim badania (Immune Thrombocytopenia Consortium of North America)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ISH	International Society of Hematology
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (Immune Thrombocytopenic Purpura)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)

IVIG	immunoglobulina dożylna
IWG	International Working Group
JSPH	Japan Society of Pediatric Hematology
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
KIT	kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z małopłytkowością immunologiczną (The Kids' ITP Tools)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MEM	model efektów mieszanych (mixed effect model)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NDA	New Drug Application
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute for Health Research)
NIHR	Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (National Institute for Health Research)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	iloraz szans (odds ratio)
p.o	podanie doustne (per os)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTHT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
ROM	rompilostym
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws 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	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Standardowa terapia (standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPO-RA	antagoniści receptora trombopoetyny (thrombopoietin receptor agonists)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	72
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	72
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	73
12.	Kluczowe informacje i wnioski	74
13.	Źródła.....	79
14.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	12.12.2016 r. PLA.4600.554.2016.8.ISU
---	--

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku Revolade (eltrombopag)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204,
 - Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204– [REDACTED] PLN
 - Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235 – [REDACTED] PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12 grudnia 2016 r., znak PLA.4600.554.2016.8.ISU (data wpływu do AOTMiT 12.12.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204,
- Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.01.2017 r., znak OT.4351.40.2016.PW.21. Dnia 10.02.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Revolade (Eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza Problemu Decyzyjnego, ██████████ Kraków, wrzesień 2016;
- Revolade (Eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza Kliniczna (AK), Przegląd systematyczny badań, ██████████ Kraków, wrzesień 2016;
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego, Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia, ██████████ Kraków, wrzesień 2016;
- Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza Ekonomiczna, ██████████, Wersja 1.3, Kraków, wrzesień 2016.
- Stosowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego. Analiza Racjonalizacyjna, ██████████. Kraków, wrzesień 2016.

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Stosowanie produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego, UZUPEŁNIENIE, Kraków, styczeń 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204; Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235.
Kod ATC	B02BX 05
Substancja czynna	Eltrombopag olamine
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pediatrycznych chorych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną
Dawkowanie	<p>Przewlekła małopłytkowość immunologiczna <u>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat</u> Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 1 do 5 lat</u> Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Źródło: ChPL Revolade

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [Źródło: ChPL Revolade]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 20.11.2008 r. (USA); 11.03.2010 r. (UE). W ocenianym wskazaniu: 12.06.2008 r. (USA) ^a ; 28.01.2016 r. (UE)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Revolade wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP - immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura), w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami),</u> dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – severe aplastic anaemia), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	NIE

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

*FDA zatwierdziła lek Promacta (eltrombopag) w ramach supplemental New Drug Application (sNDA) do stosowania u dzieci w wieku 6 lat lub starszych z cITP, które miały niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub splenektomię (<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-promacta-new-pediatric-chronic-immune-thrombocytopenia-citp-indication-4221.html>)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Revolade (eltrombopag) w przedmiotowym wskazaniu w populacji osób dorosłych był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące leku Revolade (eltrombopag).

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP/Prezesa Agencji
Rekomendacja nr 149/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 16 czerwca 2014 r.	<p>Stanowisko: Prezes Agencji <u>rekomenduje objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Revolade, (eltrombopag) w ramach programu lekowego „leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.</p> <p>Uzasadnienie: „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: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3)”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający”</p>
Stanowisko RP nr 176/2014 oraz 177/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją</u> 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.</p> <p>Uzasadnienie: 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. Skuteczność leku potwierdzają też badania nierandomizowane o dobrej wiarygodności metodologicznej, w których odpowiedź na leczenie uzyskało 80% pacjentów, a odpowiedź trwałą 57% chorych.</p>
Rekomendacja nr 74/2012 Prezesa AOTMiT z dnia 1 października 2012 r.	<p>Stanowisko: Prezes Agencji <u>nie rekomenduje objęcia refundacją</u> produktu leczniczego Revolade (eltrombopag), we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Uzasadnienie: - 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.</p>
Stanowisko RK nr 84/2012 z dnia 1 października 2012 r.	<p>Stanowisko: Rada <u>uważa za niezasadne finansowanie</u> produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną produktem leczniczym Revolade.</p> <p>Uzasadnienie: - 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</p>

	nie jest on efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową. Rada uważa, że lek może być stosowany u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem krwawień w ramach programu terapeutycznego „Leczenie przewlekłej immunologicznej plamicy małopłytkowej opornej na leczenie standardowe i splenektomię”. Warunkiem utworzenia programu powinno być obniżenie ceny leku do poziomu zapewniającego efektywność kosztową.
--	---

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204 – [redacted] PLN ▪ Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235 – [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	utworzenie odrębnej, nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek 1-18 lat (pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 18 r.ż. kontynuują leczenie pod warunkiem, że nie spełniają kryteriów wyłączenia z programu); 2) Rozpoznanie przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) Niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów. <p>Kryteria klasyfikacji do programu muszą być spełnione łącznie.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

3.2. 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]

Klasyfikacja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej:

- nowo rozpoznana ITP: określenie dla wszystkich przypadków choroby w pierwszych 3 miesiącach po rozpoznaniu,
- przetrwała ITP: w przypadku stwierdzenia u chorego utrzymującej się małopłytkowości między 3 a 12 miesiącem od rozpoznania, obejmuje pacjentów, u których nie doszło do samoczynnego ustąpienia choroby lub brak jest całkowitej odpowiedzi na zastosowaną terapię,
- przewlekła ITP: małopłytkowość utrzymuje się ponad 12 miesięcy,
- ciężka postać ITP: obecność objawów krwawień w wywiadzie lub wystąpienie nowych objawów krwotocznych wymagających zastosowania dodatkowego leczenia lub zwiększenia dawki leku.

[IWG 2009, Kowalczyk 2012]

Epidemiologia

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna dotyka pacjentów obu płci bez względu na wiek. Szacuje się, że choroba ta dotyka w Europie rocznie ok. 3,3 osób dorosłych na 100 tys. oraz 1,9–6,4 dzieci na 100 tys. [Terrel 2010] Zapadalność na ITP rośnie wraz z wiekiem, a w grupie dorosłych chorych w wieku od 18 do 65 lat jest nieco wyższa u kobiet niż u mężczyzn, różnice pomiędzy płcią zanikają wraz z wiekiem. Wskaźniki zapadalności na ITP stale rosną, częściowo wskutek włączenia zautomatyzowanego zliczania płytek do rutynowych badań krwi. [Cines 2009, Cines 2005]

Przeprowadzone w Europie badanie 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. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie badania ankietowego 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]

Etiologia i patogeneza

Pierwotnie uważano, że jedynym mechanizmem leżącym u podłoża ITP jest niszczenie płytek krwi przez przeciwciała. Niemniej jednak, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że patofizjologia obejmuje też inne mechanizmy, takie jak niszczenie płytek za pośrednictwem limfocytów T oraz suboptymalne wytwarzanie płytek krwi w szpiku kostnym. Przeciwciała wiążące się z płytkami krwi mogą wiązać się także z megakariocytami uszkadzając je i prowadząc do ich niedojrzałości i zmniejszonej produktywności. U ponad 50% chorych na ITP nie rozpoznaje się przyczyny związanej z przeciwciałami. W takich przypadkach małopłytkowość immunologiczna może być związana z mechanizmami o podłożu komórkowym, w których płytki są niszczone przez reaktywne cytotoksyczne limfocyty T z cząsteczkami CD8(+) lub inne regulacyjne limfocyty T. U chorych na ITP może dojść do tworzenia dodatkowych przeciwciał skierowanych przeciwko innym tkankom i narządom, najczęściej dotyczy to gruczołu tarczycy. U ok. 40% pacjentów wykrywa się przeciwciała skierowane przeciw tkankom tarczycy, a u prawie jednej czwartej może się rozwinąć objawowa lub subkliniczna postać nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Przebieg choroby u dzieci

W typowych przypadkach nowo rozpoznanej ITP choroba występuje u dzieci w wieku przedszkolnym między 4 a 6 r.ż., które wcześniej były całkowicie zdrowe. Choroba zaczyna się najczęściej ostrym epizodem. W badaniu przedmiotowym można zazwyczaj stwierdzić objawy ostrej małopłytkowości: na skórze i błonach śluzowych pojawiają się punktikowate wybroczyny, niekiedy podskórne wylewy krwawe, krwawienia mogą występować na całej powierzchni błony śluzowej i najczęściej są to

krwawienia z nosa, znacznie rzadziej z przewodu pokarmowego lub dróg rodnych. W małopłytkowości samoistnej nie stwierdza się powiększenia ani węzłów chłonnych, ani narządów wewnętrznych. W przypadku stwierdzenia ich powiększenia należy brać pod uwagę małopłytkowość objawową. Po około 7-14 dniach objawy skazy krwotocznej najczęściej zaczynają się zmniejszać. U ok. 75% tych dzieci liczba płytek we krwi obwodowej wynosi poniżej $20 \times 10^9/l$ i równocześnie w wywiadzie stwierdza się chorobę zakaźną w ciągu ostatnich 4 tygodni przed wystąpieniem małopłytkowości. Inne odchylenia w badaniu przedmiotowym oraz zmiany w obrazie morfotycznym krwi w tych przypadkach nie występują. U ok. 80% dzieci następuje pełna remisja choroby w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoznania, niezależnie od zastosowanej strategii postępowania, tzn. albo postawy wyczekującej bez włączania leczenia, albo zastosowania jednej z metod leczenia farmakologicznego zwiększających liczbę płytek. Dodatkowo znacząca liczba dzieci osiąga remisję później, między 6 a 12 miesiącem od rozpoznania.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania ITP jest stwierdzenie izolowanej małopłytkowości bez uchwytnej przyczyny i wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością. Należy wykonać rozmaz krwi obwodowej zwracając szczególną uwagę na zwiększenie odsetka płytek „olbrzymich”, zwiększoną średnią objętość płytek (MPV). [Zawilska 2011]

U dzieci z nowo rozpoznaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną we wszystkich aktualnych rekomendacjach podkreślana jest rola dokładnego wywiadu i badania przedmiotowego. Pacjenci pediatryczni oprócz precyzyjnego badania morfotycznego krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek wymagają również badania grupy krwi, testu Coombsa (w przypadku rozważania terapii immunoglobuliną anty-D) oraz ilościowe badanie stężenia immunoglobulin. Wszystkie inne badania biochemiczne lub mikrobiologiczne (w tym również w kierunku *Helicobacter pylori*) są wymagane tylko w wybranych przypadkach dzieci z nowo rozpoznaną ITP i tylko wówczas, gdy istnieją kliniczne przesłanki do ich wykonania. Obecnie eksperci są zgodni, że badanie szpiku nie jest konieczne u wszystkich dzieci z nowo rozpoznaną ITP, zwłaszcza jeśli planowane jest leczenie immunoglobuliną G. U tych dzieci, które w leczeniu mają otrzymać sterydy, również nie ma konieczności aspiracji szpiku do badania, jeśli wywiad jest typowy i oprócz skórnych objawów małopłytkowości nie występują inne zmiany w badaniu przedmiotowym, a w badaniu morfotycznym krwi nie stwierdza się innych odchyżeń od normy poza zmniejszoną liczbą płytek. Badania szpiku, a nawet wykonanie trepanobiopsji, dające lepszą ocenę megakariopoezy, wskazane są natomiast u dzieci ze stwierdzoną przewlekłą ITP, które wcześniej nie odpowiedziały właściwie na kortykosteroidy lub duże dawki dożyłnej immunoglobuliny (IVIg) i mają zaplanowane inne formy terapii, w tym splenektomię. [Kowalczyk 2012]

Leczenie

W leczeniu chorego z nowo rozpoznaną ITP należy rozważyć jedną z dwóch metod:

1. Immunoglobulina dożylna (IVIg) w dawce 0,8 g/kg m.c. w jednorazowej dawce. Liczbę płytek należy sprawdzić po 24 i 48 h po wlewie immunoglobuliny. Jeśli w tym czasie nie ma znaczącego wzrostu liczby krążących płytek, należy podać drugą dawkę IVIg – 0,8 g/kg m.c. U większości dzieci po pojedynczej dawce IVIg następuje wzrost płytek powyżej $20 \times 10^9/l$ w ciągu 48 h.
2. Alternatywnie można zastosować krótki cykl doustnego prednizonu w dawce 3-4 mg/kg m.c./24 h przez 4 dni, z maksymalną dawką dobową nieprzekraczającą 180 mg. Po 4 dniach prednizon może być odstawiony, bez konieczności zmniejszania dawek. Przy obu sposobach leczenia można oczekiwać, iż u ponad 80% dzieci z nowo rozpoznaną ITP i liczbą płytek poniżej $20 \times 10^9/l$ w ciągu 48 h nastąpi zwiększenie liczby płytek.

W leczeniu przewlekłej ITP ok. 5% chorych wykazuje stale liczbę płytek poniżej $20 \times 10^9/l$ i wymaga częstego leczenia mającego zwiększyć liczbę płytek. Pierwsza linia leczenia tych dzieci obejmuje kortykosteroidoterapię, IVIg albo immunoglobulinę dożylną anty-D. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów nie jest jednak zalecane z powodu poważnych objawów niepożądanych. W niektórych przypadkach w wyniku znacznej oporności na leczenie konieczne jest leczenie immunosupresyjne z włączeniem winkrystyny, danazolu lub innych leków cytotoksycznych, leczenie to przeprowadza się wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych onkologii i hematologii dziecięcej.

W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego u chorych na przewlekłą ITP konieczne jest rozważenie splenektomii jako metody pozwalającej na poprawę jakości ich życia. Ocenia się, że u 70% dzieci z przewlekłą ITP, po usunięciu śledziony uzyskuje się remisję. Aktualne rekomendacje międzynarodowe zalecają przeprowadzenie splenektomii u dzieci i młodzieży z przewlekłą lub

przetrwają ITP tylko w przypadku istotnych i trwałych krwawień oraz braku odpowiedzi lub występowania nietolerancji na inne metody leczenia, takie jak kortykosteroidy i IVIG, a także jeśli konieczna jest poprawa jakości życia tych chorych. Zabieg ten nie powinien być wykonywany przed upływem 12 miesięcy od rozpoznania przewlekłej postaci ITP ze względu na wciąż jeszcze istniejącą szansę na remisję w tym czasie. Przed splenektomią dziecko powinno otrzymać wszystkie dawki szczepionek przeciwko bakteriom otoczkowym, takim jak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*. Dyskutowana jest konieczność profilaktyki antybiotykowej z zastosowaniem penicylin po splenektomii. Uważa się, że profilaktyka powinna być stosowana u wszystkich dzieci po splenektomii wykonanej przed ukończeniem 5 r.ż. i prowadzona co najmniej przez 2 lata po zabiegu.

W przypadku wystąpienia zagrażających życiu lub narządom ciężkich krwawień u chorych na ITP powinny być przetoczone koncentraty płytkowe, a następnie podany dożylnie metyloprednizolon w dawce 30 mg/kg m.c. (maksymalna dawka 1 g) oraz immunoglobulina G (0,8-1 g/kg m.c. dożylnie). Takie skojarzone leczenie zazwyczaj powoduje szybki wzrost krążących płytek. [Kowalczyk 2012]

Przebieg naturalny

U większości dzieci, odmiennie niż u pacjentów dorosłych, przebieg pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest łagodny i krótkotrwały. Samoistne remisje stwierdza się u około 80% pacjentów pomiędzy 2. a 8. tygodniem trwania choroby. Tylko w około 20% przypadków pierwotna ITP u dzieci jest procesem trwającym dłużej niż 12 miesięcy. Wydaje się, że niektóre wykładniki kliniczne, jak i demograficzne mogą mieć związek z rozwojem przewlekłej postaci schorzenia. [Ritcher-Przygońska 2014]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ	Prof. M. Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. Kowalczyk – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Liczba pacjentów (un kalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): D69.3 w latach 2013 – 2016* (z podziałem na lata). 2013: 3 919 2014: 4 947 2015: 5 028 2016*: 4 671	Dane szacunkowe eksperta „Wg mnie ITP. rozpoznaje się w ok. 300-400 przypadków rocznie w Polsce, w moim ośrodku przyjmowanych jest od 20-25 dzieci z ITP rocznie. Jeśli przyjmiemy, iż cITP stanowi 15 % chorych z ITP. otrzymamy ok. 60 nowych przypadków cITP rocznie w Polsce. Dzieci te kwalifikowały by się do programu. Doliczając do tej liczby dzieci leczone na przełomie roku, max liczba zakwalifikowanych do programu, nie powinna przekroczyć 80-100 dzieci rocznie.	Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: „30-50 dzieci rocznie”

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – październik

Pozostali eksperci (Prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz oraz [REDAKTOR]) nie byli w stanie oszacować wielkości populacji docelowej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.01.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili niesystematyczne wyszukiwanie polsko- i anglojęzycznych rekomendacji klinicznych dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W tym celu wykorzystano przeglądarki google i google scholar, przeszukano bazę Medline oraz:

- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - Prescrire International,
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),

- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- DynaMed,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów,
 - American Society of Hematology,
 - International Society of Hematology,
 - European Hematology Association.

Dokładne postępowanie w przewlekłej ITP u dzieci opisano w ramach problemu zdrowotnego w niniejszej AWA (Rozdział 3.2). W związku z powyższym, przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej ograniczono wyłącznie do opracowań zawierających informacje na temat zastosowania eltrombopagu w leczeniu populacji pediatrycznej z ITP oraz do informacji na temat postępowania

w opornej/przewlekłej postaci tej choroby.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie **8 wytycznych** praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci: DynaMed 2016 (USA), ABHH 2013 (Brazylia), ASH 2011 (USA), AIEOP 2010 (Włochy), ICR 2010 (Świat), JSPH 2005 (Japonia), BCSH 2003 (Anglia), ASH 1996 (USA). Z wymienionych opracowań w **5 odniesiono** się do **zastosowania eltrombopagu u dzieci**: DynaMed 2016, ABHH 2013, ASH 2011, AIEOP 2010, ICR 2010.

Według odnalezionych wytycznych, w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą/oporną na terapię ITP rekomendowane są wysokie dawki kortykosteroidów (metyloprednizolon, deksametazon). W przypadku dzieci i młodych dorosłych z istotnymi trwającymi krwawieniami, pomimo leczenia z zastosowaniem przeciwciał anty-D, kortykosteroidów i IVIG, zaleca się podawanie rytuksymabu (stopień rekomendacji wg ASH – 2C). Splenektomia u pacjentów pediatrycznych jest rzadko wskazana (stopień rekomendacji wg ICR – C), ale powinna być rozważona u dzieci i młodych dorosłych

z utrzymującym się lub istotnym krwawieniem oraz nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na mniej inwazyjne terapie I-linii (stopień rekomendacji wg ICR – B; ASH – 1B).

Według wytycznych DynaMed 2016 stosowanie agonistów receptora trombopoetyny u dzieci z przewlekłą/oporną na leczenie ITP może być skuteczne w osiągnięciu odpowiedzi na leczenie (zwiększenie liczby płytek krwi). Autorzy dokumentu ASH 2011 zalecają zastosowanie agonistów receptora dla trombopoetyny u pacjentów dorosłych z ryzykiem krwawienia, które nawraca po splenektomii lub u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej jedną inną terapię - nie przedstawiają jednak stanowiska dla tej interwencji w kontekście populacji pediatrycznej. Ogólnoswiatowe rekomendacje ICR wskazują, że w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w populacji dorosłej wyniki badań są obiecujące, ale brakuje wyników z prób klinicznych dla grupy pediatrycznej, co uniemożliwia wydanie rekomendacji. Przy założeniu, że skuteczność i długookresowe bezpieczeństwo eltrombopagu zostaną potwierdzone w randomizowanych próbach klinicznych, ICR sugeruje możliwość stosowania tego leku nie tylko u dzieci z przewlekłą oporną na leczenie ITP, ale także u pacjentów z przetrwałą i wysoce objawową chorobą oporną na standardowe leczenie w ramach pierwszej linii. W rekomendacjach AIEOP 2010 eltrombopag wymieniony został w ramach terapii eksperymentalnych – podano jedynie informację, że w momencie opracowywania wytycznych lek oceniany jest w trwających próbach klinicznych II- i III-fazy obejmujących populację pediatryczną.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki randomizowanych badań klinicznych PETIT i PETIT2 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu w porównaniu z PLC w populacji pediatrycznej opublikowano dopiero w 2015 roku. Niewiele wcześniej udostępniono wyniki badania obserwacyjnego Ramaswamy 2014, w którym porównano eltrombopag z romiplostymem. Ponadto, produkt leczniczy Revolade w populacji pediatrycznej został zarejestrowany przez agencję EMA stosunkowo niedawno, tj. 28 stycznia 2016 r. W świetle powyższych informacji, aktualne najważniejsze międzynarodowe (ICR 2010) i amerykańskie (ASH 2011) wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w przewlekłej ITP u dzieci nie uwzględniają najnowszych doniesień w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu.

Szczegółowy opis poszczególnych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>DynaMed* 2016 USA</p>	<p>Druuga linia leczenia przewlekłej/opornej na leczenie ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważyć wysoką dawkę kortykosteroidów, w tym do wyboru: <ul style="list-style-type: none"> ○ Metyloprednizolon podawany doustnie w dawce 20 mg/kg/doba przez 4 dni, a następnie w dawce 30 mg/kg/doba przez 3 dni. ○ Deksametazon 28-40 mg/m²/dzień u dzieci (słaba rekomendacja). • Rozważyć rytuksymab 100 mg lub 375 mg/m²/tydzień przez 4 tygodni u dzieci i młodych dorosłych z utrzymującymi się znaczącymi krwawieniami, pomimo leczenia z zastosowaniem immunoglobulin anty-D, kortykosteroidów lub dożylnych immunoglobulin (słaba rekomendacja). • Splenektomia jest rzadko wskazana, ale należy rozważyć u dzieci i młodych dorosłych z przetrwałym lub znaczącym krwawieniem oraz nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na mniej inwazyjne interwencje z pierwszej linii leczenia (silna rekomendacja). • Agoniści receptora trombopoetyny, tj. romiplostim i eltrombopag (stosowanie u dzieci w tym wskazaniu zatwierdzone przez FDA) może być skuteczne w osiągnięciu odpowiedzi. • Terapia ratunkowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Podanie IVIG jako alternatywy dla kortykosteroidów u dzieci wymagających szybszego wzrostu liczby płytek krwi (silna rekomendacja). ○ Rozważyć transfuzję w skojarzeniu z wysokimi dawkami dożylnie podawanych kortykosteroidów oraz dożylnym podaniem anty-D w przypadku krwotoku wewnątrzczaszkowego lub innych poważnych zdarzeniach związanych z krwawieniem.
<p>American Society of Hematology (ASH)**, 2011 USA</p>	<p>Druuga linia leczenia ITP u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie rytuksymabem u dzieci i młodych dorosłych z ITP., którzy mają istotne trwające krwawienia pomimo leczenia IVIG, anty-D, lub konwencjonalne dawki kortykosteroidów (2C); • Rytuksymab może być również brany pod uwagę jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą ITP, lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają korzystnie na splenektomię (2C); • Wysokie dawki deksametazonu mogą być rozważone u dzieci lub młodych dorosłych z ITP, którzy mają istotne trwające krwawienia pomimo leczenia IVIG, anty-D, lub konwencjonalne dawki kortykosteroidów (2C); • Wysokie dawki deksametazonu mogą być również rozważone jako alternatywa dla splenektomii u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą ITP, lub u pacjentów, którzy nie odpowiadają korzystnie na splenektomię (2C); <p>Zaleca się splenektomię u dzieci i młodych dorosłych z przewlekłą lub przetrwałą ITP, którzy mają istotne lub utrzymujące się krwawienie, oraz brak odpowiedzi lub tolerancji na inne terapie, takie jak kortykosteroidy, IVIG, i anty-D, i/lub którzy mają potrzebę poprawy jakości życia (1B).</p> <p>Terapia z zastosowaniem agonistów receptora dla trombopoetyny jest rekomendowana dla pacjentów <u>dorosłych</u> z ryzykiem krwawienia, które nawraca po splenektomii lub u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej jedną inną terapię (1B).</p>
<p>Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), 2010 Włochy</p>	<p>Leczenie dzieci z przewlekłą ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia ratunkowa (podobnie jak w przypadku ciężkiej ITP); • Terapia podtrzymująca polega na obserwacji lub podawaniu leków w sytuacji, kiedy kontrola krwawienia jest niewystarczająca, w tym dożylnie podawanie immunoglobulin anty-D. Terapia drugiego wyboru to leczenie IVIG; • Leczenie steroidami powinno być krótkookresowe. Nie sugeruje się leczenia wysokimi dawkami deksametazonu podawanymi doustnie przez 6 miesięcy w celu ostatecznej remisji (B) • Leczenie ukierunkowane na ostateczną remisję obejmuje splenektomię. Splenektomia powinna być przeprowadzana u dzieci z przewlekłym ITP. pow. 5-6 r.ż., preferencyjnie z chorobą objawową trwającą co najmniej 4 lata, niską jakością życia, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego ze względu na uzależnienie lub nadmierną toksyczność. • Pozytywna odpowiedź na leczenie IVIG może być czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na splenektomię. Z drugiej strony, negatywna odpowiedź na IVIG nie jest wskaźnikiem niepowodzenia tej procedury. <p>Autorzy wytycznych wspominają o autoantyprzeciwciałach skierowanych wobec trombopoetyny (AMG 531, eltrombopag or AKR 501) w ramach terapii eksperymentalnych/off-label. Wskazują jedynie, że w momencie powstawania dokumentu trwały badania I-III fazy nad tymi interwencjami.</p>
<p>International Consensus Report (ICR)***, 2010 Świat</p>	<p>Opcje terapeutyczne dla dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 28 mg/m²/dzień. • Wysoka dawka metyloprednizolonu - 30 mg/kg/dzień przez 3 dni, a następnie 20 mg/kg/dzień przez 4 dni. • Terapie z zastosowaniem wysokich dawek steroidów lub regularnych IVIG/anty-D mogą sprzyjać

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kontroli krwawienia do momentu spontanicznej remisji lub rozważenia leczenia modyfikującego przebieg choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab 100 mg lub 375 mg/m²/tydz. przez 4 tyg (poziom rekomendacji B), wymagane są jednak dodatkowe badania w celu oceny długookresowego bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci. Monoterapie lub terapie skojarzone: cyklosporyna A, azatiopryna, prednizon, IVIG, anty-D, barwniki alkaloidowe i danazol. Agoniści receptora trombopoetyny – wyniki kilku badań na populacji dorosłej są obiecujące. Obecnie nie ma jednak dostępnych wyników z badań obejmujących populację pediatryczną, aby zarekomendować stosowanie tych leków u dzieci. Zakładając, że długookresowe bezpieczeństwo stosowania tych leków jest potwierdzone, można by je stosować nie tylko u dzieci z przewlekłą oporną na leczenie ITP, ale także u pacjentów z przetrwałą i wysoce objawową chorobą oporną na standardowe leczenie w ramach pierwszej linii (C). <p>Splenektomia jest rzadko wskazana (C). Uzasadniona jest w przypadku krwawień zagrażających życiu i dla dzieci z przewlekłą, nieustępującą ITP z objawami krwawienia, u których choroba utrzymywała się przez dłużej niż 12-24 miesiące, oraz wykazujących wyraźne pogorszenie jakości życia (B).</p>

*W celu klasyfikacji zagregowanych rekomendacji DynaMed wykorzystuje system GRADE; **silne rekomendacje** – na podstawie dostępnych dowodów, klinicyści (nie posiadający konfliktu interesów) zgodnie wykazują wysoki stopień pewności, że pożądane efekty (korzyści zdrowotne, zmniejszone koszty i obciążenia) przeważają nad efektami niepożądanymi (szkodą, kosztami i obciążeniami); **słabe rekomendacje** – na podstawie dostępnych dowodów, klinicyści (nie posiadający konfliktu interesów) uważają, że efekty pożądane i niepożądane są subtelnie wyważone, lub istnieje odczuwalna niepewność co do wielkości spodziewanych efektów (korzyści i szkody). Klinicyści nie zgadzają się w swojej ocenie względnych korzyści i ryzyka, lub wykazują ograniczoną pewność w swojej ocenie. „Słabe rekomendacje” mogą się odnosić również do sytuacji, kiedy zakres wartości i preferencji pacjenta sugeruje, że poinformowani pacjenci mogą wybrać inną ścieżkę postępowania.


**definicja stopni rekomendacji: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574262> [data dostępu 19.01.2017 r.]

***definicja stopni rekomendacji: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/suppl/2009/09/24/blood-2009-06-225565.DC1/Document1.pdf> [data dostępu 19.01.2017 r.]

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 12 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 24 lutego 2017 r. uzyskano cztery opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. M. Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. W. Balwierz – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. Kowalczyk – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Obecnie leczenie ITP opiera się na wieloletnim stosowaniu sterydów oraz leków klasycznej immunosupresji w różnych zestawieniach, które dobiera się indywidualnie w oparciu o odpowiedź na leczenie oraz występowanie objawów niepożądanych, które ograniczają stosowanie określonych leków.	„(...) W terapii stosowane są dożylne preparaty immunoglobulin, pulsy sterydowe, prednizon, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, azathroprim, przetaczanie KKP oraz sporadycznie rytuksymab, winkrystyna, danazol, splenektomia. Leki te są podawane zamiennie przy braku skuteczności metody terapii (...)”	„(...) dożylne preparaty immunoglobulin, pulsy z użyciem sterydów, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, immuran oraz w nielicznych przypadkach rytuksymab, winkrystyna, danazol a w razie konieczności przetaczanie KKP. W związku z brakiem skuteczności zastosowanej uprzednio metody wymienione leki są podawane zamiennie.”	„Zazwyczaj stosuje się kilkudniowe pulsy z wysokimi dawkami deksametazonu, czasami w połączeniu z wysokimi dawkami immunoglobulin. Alternatywą jest zastosowanie leczenia immunosupresyjnego (cyklosporyna A) lub cykli chemioterapii z cyclofosfamidem i winkrystyna/vinblastyna. Przy braku reakcji na to leczenie podejmowane są próby z podaniem kilku cykli rituximabu, w ostateczności – splenektomia u starszych dzieci.”
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię		„Wszystkie ww. leki, stosowane w leczeniu cITP, mogą być zastąpione częściowo lub całkowicie przez wnioskowaną technologię.”	Wszystkie ww. leki mogą być częściowo lub całkowicie zastąpione przez wnioskowaną technologię.	„Revolade może zastąpić konieczność podawania chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego.”

Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Jak dotąd najtańszym sposobem leczenia było stosowanie sterydów i klasycznej immunosupresji, ale ze względu na zaostrożenia stanowiące wskazanie do stosowania preparatów immunoglobulin w wysokich dawkach w warunkach hospitalizacji, koszt leczenia tych pacjentów wzrastał w sposób zasadniczy.”	Glikokortykosteroidy	Glikokortykosteroidy	„Steroidoterapia, ale powoduje dużo objawów niepożądanych, które wymagają leczenia czasami przez całe życie.”
Technologia najskuteczniejsza za stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„(...) nie ma opracowanego skutecznego standardowego postępowania”	„Nie ma jednej najskuteczniejszej terapii cITP. Każdy pacjent reaguje inaczej.”	„Jak dotąd nie ma jednej najskuteczniejszej terapii przewlekłej ITP. Każdy z pacjentów wymaga indywidualnego podejścia”	„Nie można określić, która terapia będzie skuteczna o konkretnego dziecka.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Większość leków stosowanych w ramach standardowej opieki (glikokortykosteroidy i immunoglobuliny) jest refundowana w analizowanym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo (leczenie standardowe – SoC) w skład, którego wchodzi: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie ratunkowe (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień), Leczenie immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklosporyny). 	„W pierwszej kolejności jako potencjalne komparatory dla eltrombopagu stosowanego w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością wykazującą niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (podawanie glikokortykosteroidów i dożylnych immunoglobulin) wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej mogą być stosowane w analizowanej populacji oraz wskazaniu, tj.: glikokortykosteroidy w wysokich dawkach lub w postaci terapii pulsowej (deksametazon lub metyloprednizolon) oraz romiplostym. Do grona powyższych interwencji można również zakwalifikować kontynuację stosowania immunoglobulin, szczególnie w sytuacjach kryzysowych, jako tzw. leczenie ratunkowe.(...) Opierając się na informacjach przedstawionych powyżej ustalono, że odpowiednim komparatorem jest również sama standardowa terapia, na którą składać się może stosowanie leczenia ratunkowego (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień) jak i również podanie u części pacjentów innych schematów jak np. pełnopłatnego mykofenolanu mofetylu lub cyklosporyny. (...) wybór komparatora spełniający wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, mówiący o konieczności porównania interwencji wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu wydaje się być odzwierciedlony przez porównanie: Revolade + standardowa opieka vs. standardowa opieka (Revolade vs. brak analogicznej interwencji lub placebo).”	Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem. Wybór komparatora zgodny jest opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję. Potencjalnie jako komparator można byłoby rozważyć stosowanie romiplostymu, innego leku z grupy agonistów receptora dla trombo-poetyny, jednak nie jest on refundowany w Polsce, nie jest również zarejestrowany do stosowania w populacji poniżej 18 r. ż. z cITP. Dodatkowo, według danych NFZ, romiplostym nie był nigdy finansowany w ocenianym wskazaniu. Podobna sytuacja dotyczy rytuksymabu., mimo że eksperci kliniczni wymienili rytuksymab jako opcję terapeutyczną. Podsumowując, wybór komparatora jest poprawny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Revolade (elrombopag) w porównaniu do placebo (obie porównywane interwencje stosowano z leczeniem standardowym (SoC)) w leczeniu pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci w wieku ≥ 1 . roku życia i młodzież w wieku < 18 lat z rozpoznaniem przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wykazującej niedostateczną odpowiedź na dotychczasowe standardowe leczenie (m.in. za pomocą glikokortykosteroidów oraz dożylnych immunoglobulin)	-	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym. Należy jednak zauważyć, że w 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. 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.
Interwencja	doustne podawanie eltrombopagu (produkt leczniczy Revolade, tabletki powlekane)	-	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	podanie placebo (opieka standardowa), brak długotrwałego aktywnego leczenia	-	Komparator zdefiniowany prawidłowo. Potencjalnie jako komparator można byłoby rozważyć stosowanie romiplostymu, innego leku z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny, jednak nie jest on refundowany w Polsce, nie jest również zarejestrowany do stosowania w populacji poniżej 18 r. ż. Podobna sytuacja dotyczy rytuksymabu.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi 50×10^9/litr lub więcej w określonym czasie [hematologiczna/płytkowa odpowiedź na leczenie], • czasem trwania odpowiedzi płytkowej, • zmniejszeniem objawów/ nasilenia krwawień, w tym krwawień określonych jako istotne klinicznie, • zmniejszeniem intensywności lub zakończeniem stosowania standardowego leczenia towarzyszącego, • koniecznością zastosowania leczenia doraźnego ("ratunkowego"), • jakością życia, • profilem bezpieczeństwa. 	-	Nie oceniano wpływu interwencji na przeżycie całkowite, a ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił surogatowy punkt końcowy – liczba płytek krwi pow. 50×10^9 /litr. Punkty końcowe poprawne, zgodne z kryteriami oceny skuteczności i monitorowania w programie lekowym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania nieeksperymentalne (obserwacyjne) dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.	-	Brak uwag.
Inne kryteria	badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania min. w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. American Society of Hematology (<http://www.hematology.org>) lub European Hematology Association (<http://www.ehaweb.org>) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 25.04.2016 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9 stycznia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych Agencja odnalazła 1 publikację pełnotekstową, która została opublikowana przed datą złożenia wniosku Neunert 2016 opisująca wyniki badania ICON2 oraz przegląd systematyczny opublikowany po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy: Elgebaly 2016.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 publikacje opisujące 2 badania RCT:

- wieloośrodkowe badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa elrombopagu względem placebo w populacji pacjentów od 1 do 17 roku życia o akronimach PETIT i PETIT2.

Dodatkowo wnioskodawca wykorzystał dane z 4 abstraktów, które były dostępne przed publikacją pełnotekstową, prezentujących wyniki badań oraz dane z rejestru badań klinicznych PETIT i PETIT2.

Jako dodatkowe badania o niższej wiarygodności wnioskodawca uwzględnił 2 badania retrospektywne opisujące skuteczność eltrombopagu i romiplostynu: Ramaswamy 2014, Grainger 2014 (opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego) oraz badanie RCT Keefe 2015 opisujące wpływ zwiększenia dawki eltrombopagu do 150 mg/dziennie opisane na podstawie abstraktu zamieszczonego na stronie www.bloodjournal.org.

Agencja odnalazła 1 badanie retrospektywne ICON2, które przedstawiono w ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ELT.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – randomizowane badania eltrombopag vs placebo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PETIT* (Bussel 2015, CT PETIT)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (6), wieloośrodkowe (22) badanie 2 fazy pacjentów pediatrycznych chorych na ITP.</p> <p>Randomizacja: tak, Zaślepienie: DB (II faza badania), Hipoteza: brak danych</p> <p>Interwencja: ELT+ SoC</p> <p>Dawka początkowa ELT: - 12-17 lat: 25 mg/dziennie p.o (pacjenci pochodzenia azjatyckiego 12,5 mg), - 6-11 lat: waga <27 kg- 12,5 mg/dziennie, ≥27 kg – 25 mg/ dziennie, - 1-5 lat: 0,7 mg/kg/dziennie (pacjenci pochodzenia azjatyckiego 0,5 mg/kg/dziennie).</p> <p>Maksymalna dawka ELT 75 mg/ dziennie.</p> <p>Komparator: PLC+ SoC</p> <p>Okres obserwacji: I faza open-label (dostosowująca dawkę ELTRO) – 24 tyg. II faza randomizowana – 7 tyg. III faza open-label – 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia: - wiek: 1 – 17 lat, - diagnoza przewlekłej ITP (wg. obowiązujących wytycznych trwającej min 6 miesięcy), - liczba płytek krwi poniżej 30*10⁹ /l pierwszego dnia badania, - nawrót lub brak odpowiedzi na leczenie ITP po jednej lub więcej zastosowanej formie leczenia lub brak możliwości zastosowania/kontynuacji innego leczenia z powodu przeciwwskazań medycznych, - w przypadku uprzedniej terapii immunoglobulinami (IVIg i anty-D) zakończona 2 tyg. przed rozpoczęciem badania lub potwierdzone całkowite niepowodzenie leczenia, - wcześniejsza splenektomia wykonana 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - leczenie rituximabem i cyklosprynamami zakończone 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - wskaźniki oceniające krzepliwość krwi (PT/INR, aPTT) powinny znajdować się w zakresie od 80% do 120% przedziału referencyjnego, - poziom kreatyniny, ALT, AST, całkowitej bilirubiny, fosfatazy alkalicznej nie może przekroczyć górnej granicy normy (ULN) więcej niż o 20%, - całkowity poziom albumin nie może być poniżej dolnej granicy normy (LLN) o więcej niż 10%, - dawka leków SoC (w tym kortykosteroidów lub azatropiny) powinna być ustabilizowana przynajmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Niektóre kryteria wyłączenia: - współistnienie innego schorzenia hematologicznego, - istniejąca/w przeszłości choroba nowotworowa, - pacjenci stosujący leczenie preparatami które w jakikolwiek sposób wpływają na czynność płytek krwi (min. Aspiryna, krodidrogel i/lub NSAIDS) lub stosowanie anty- koagulantów przez >3 dni w ciągu ostatnich 2 tyg. poprzedzających badanie, - wcześniejsze stosowanie ELT lub innego antagonisty receptora trombopoetyny.</p> <p>Populacja: I faza open-label : n=15 II faza DB pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup wiekowych: Kohorta 1-5 lat: grupa ELT: n=16; grupa PLC: n=8 Kohorta 6-11 lat: grupa ELT: n=19; grupa PLC: n=9 Kohorta 12-17 lat: grupa ELT: n=10; grupa PLC: n=5 III faza open-label : n=67 (ukończyło n=57)</p>	<p>Pierwszorzędowy: odpowiedź na leczenie w fazie randomizowanej (odsetek pacjentów, u których co najmniej jeden raz liczba płytek krwi wynosiła ≥ 50*10⁹ /L pomiędzy 1-6 tyg. II fazy przy braku stosowania terapii ratunkowej).</p> <p>Drugorzędowe: - utrzymująca się odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła ≥ 50*10⁹ /L w 60% wykonanych oznaczeń pomiędzy 2 a 6 tyg. II fazy), - odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, których liczba płytek krwi wynosiła ≥ 50*10⁹ przynajmniej jeden raz podczas 24 tyg. (III faza badania), - redukcja dawki lub zaprzestanie stosowania innych terapii ITP) - redukcja krwawień (wg. skali krwawień WHO), - ocena jakości życia (kwestionariusz KIT), - farmakokinetyka, - profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PETIT2 (Grainger 2015, CT PETIT2)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Międzynarodowe (12) wieloośrodkowe (38) badanie 3 fazy pacjentów pediatrycznych chorych na ITP.</p> <p>Randomizacja: tak Zaślepienie: DB Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja: ELTRO + SoC</p> <p>Dawka początkowa ELTRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6-17 lat: waga \geq 27 kg: 50 mg/dziennie p.o (pacjenci pochodzenia azjatyckiego 25 mg); waga < 27 kg 37,5 mg/dziennie; (pacjenci pochodzenia azjatyckiego 25 mg/ dziennie). 1-5 lat: 1,2 mg/kg/dziennie p.o (pacjenci pochodzenia azjatyckiego 0,8mg/kg/dziennie) <p>Maksymalna dawka ELTRO 75 mg/ dziennie</p> <p>Komparator: PLC+ScO</p> <p>Okres obserwacji: I faza randomizowana: 13 tyg. II faza open-label: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 1 – 17 lat, - pacjenci, u których zdiagnozowano przewlekłą ITP (wg. obowiązujących wytycznych trwającej min 12 miesięcy), - diagnoza ITP potwierdzona w badaniu szp ku kostnego lub w rozmazie krwi obwodowej (wykluczenie małopłytkowości z innych przyczyn), - nawrót lub brak odpowiedzi na leczenie ITP po jednej lub więcej zastosowanej formie leczenia lub brak możliwości zastosowania/kontynuacji innego leczenia z powodu przeciwwskazań medycznych, <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi poniżej 30×10^9 /l pierwszego dnia badania, - w przypadku poprzedniej terapii immunoglobulinami (IVIg i anty-D) zakończona 2 tyg. przed rozpoczęciem badania lub terapia zakończona 1 tyg. przed badaniem w przypadku całkowitego niepowodzenia leczenia, <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza splenektomia wykonana 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - leczenie rituximabem i cyklosparynami zakończone 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - dawka leków SoC (w tym kortykosteroidów lub azatropiny) powinna być ustabilizowana przynajmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - wskaźniki oceniające krzepliwość krwi (PT/INR, aPTT) powinny znajdować się w zakresie od 80% do 120% przedziału referencyjnego, - poziom kreatyniny, ALT, AST, całkowitej bilirubiny, fosfatazy alkalicznej nie może przekroczyć górnej granicy normy (ULN) więcej niż o 20%, - całkowity poziom albumin nie może być poniżej dolnej granicy normy (LLN) o więcej niż 10%, <p>Niektóre kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - współistnienie innego schorzenia hematologicznego, - diagnoza wtórnej ITP, - istniejąca/w przeszłości choroba nowotworowa, <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci stosujący leczenie preparatami które w jakikolwiek sposób wpływają na czynność płytek krwi (min. aspiryna kaptopryl i/lub NSAIDS) lub stosowanie anty-koagulantów przez >3 dni w ciągu ostatnich 2 tyg. poprzedzających badanie, - wcześniejsze stosowanie eltrombopagu lub innego antagonisty receptora trombopoetyny. <p>Populacja:</p> <p>I faza randomizowana: Kohorta 12-17 lat: ELTRO n=23, PLC n=10 Kohorta 6-11 lat: ELTRO n=26, PLC n=13 Kohorta 1-5 lat: ELTRO n=14, PLC n=6 II faza open-label: n=87</p>	<p>Pierwszorzędowy: odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których przez 6 tyg. lub więcej liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9$ /L w czasie od 5 – 12 tyg. fazy randomizowanej przy braku stosowania terapii ratunkowej).</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9$ /L w jakimkolwiek czasie od 1 – 12 tyg. fazy randomizowanej przy braku stosowania terapii ratunkowej; odsetek pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9$ /L w jakimkolwiek czasie od 1 – 6 tyg. fazy randomizowanej przy braku stosowania terapii ratunkowej, - zapotrzebowanie na terapie ratunkową, - czas do odpowiedzi (od pierwszego oznaczenia liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /L przy braku stosowania terapii ratunkowej), - krwawienia (wg. klasyfikacji krwawień WHO), - utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie 12 tyg. fazy randomizowanej, - redukcja dawki lub zaprzestanie stosowania innych terapii ITP w fazie otwartej badania, - profil bezpieczeństwa.

*Badanie nie spełnia kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego w zakresie populacji. Zgodnie z aktualnymi na dzień złożenia wniosku refundacyjnego wytycznymi praktyki klinicznej (ASH 2011), pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą od 3 do 12 miesięcy) i przewlekłą (trwającą ≥ 12 miesięcy). Wyniki próby PETIT obejmują pacjentów z ITP trwającą ≥ 6 miesięcy, czyli populację niezgodną z wnioskowaną, przy czym liczba pacjentów z przetrwałą ITP jest relatywnie mała i wynosi odpowiednio: 8 (18%) w grupie badanej oraz 2 (9%) w grupie kontrolnej. Próby PETIT to aktualnie jedyne dostępne badania kliniczne, które dotyczą oceny efektów klinicznych interwencji wnioskowanej u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ELT.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane			
<p>Keefe 2015</p> <p>(abstrakt)</p> <p>Źródło finansowania: Baxter, Amgen, Novartis, GlaxoSmithKline</p>	<p>Randomizowane badanie z grupą kontrolną Randomizacja: tak Zaślepienie: DB Hipoteza: brak danych</p> <p>Interwencja: ELT+ELT: 75 mg/dziennie + dawka ELT 25 mg zwiększana o 25 mg co 2 tyg. do całkowitej dawki ELT 150 mg dziennie.</p> <p>Komparator: ELT (75mg/dziennie) + PLC (dawka zwiększana analogicznie do interwencji) W fazie open-label wszyscy pacjenci otrzymywali ELT w dawce 150 mg/dobę.</p> <p>Okres obserwacji: Faza zaślepiona: 8 tyg., Faza open-label: 24 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia: - wiek >1 roku życia, - poziom płytek krwi < 50 109 /l pomimo min. 3 tyg. stosowania ELT w dawce 75 mg/dobę, - ustabilizowana dawka leków SoC w ITP,</p> <p>Populacja: Faza randomizowana: n= 35 (ukończyło 26 pacjentów) Grupa ELT: n= 17 Grupa PLC: n= 8 Faza open-label: n=26 (3 pacjentów przerwało leczenie przed ukończeniem 24 tyg.)</p>	<p>- zwiększenie poziomu płytek krwi, - profil bezpieczeństwa.</p>
Badania obserwacyjne			
<p>Ramaswamy 2014</p> <p>(Ramaswamy 2014)</p> <p>Źródło finansowania: NIH, GlaxoSmithKline, Amgen Inc. i inni</p>	<p>Dwuośrodkowe (2 w USA), obserwacyjne badanie retrospektywne.</p> <p>Interwencja: Eltombopag (ELT): mediana dawki początkowej 50 mg/dziennie.</p> <p>Komparator: Romiplostin (ROM): mediana dawki początkowej 5 µg/kg m.c. tygodniowo</p> <p>Okres obserwacji: Przypadki leczenia ELT i ROM pomiędzy 2009 a 2013</p>	<p>Kryteria włączenia: - wiek ≤ 21 lat, - diagnoza przewlekłej ITP (wg. obowiązujących wytycznych trwającej min 6 miesięcy)*,</p> <p>Populacja: N=33 w tym: 21 pacjentów przyjmowało ROM 12 pacjentów przyjmowało ELT</p>	<p>- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi ≥50x109 /litr w czasie 2 kolejnych tyg., - pacjenci z zwiększoną liczbą płytek krwi ≥20x109/litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tyg., - pacjenci z liczbą płytek krwi >50x109/litr przez co najmniej 50% czasu trwania leczenia - krwawienia, - profil bezpieczeństwa.</p>

<p>Grainger 2014 (abstrakt konferencyjny) Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Wieloośrodkowy (5 w Wielkiej Brytanii) retrospektywny przegląd przypadków pacjentów leczonych TPO-RA w latach 2009-2014. Interwencja: ELT mediana dawki: 0,94 mg/kg mc. Komparator: ROM mediana dawki: 7,92 µg/kg mc. ELT+ROM Okres obserwacji: ELT –mediana 30 mies. zakres (6-55 mies.) ROM – mediana 13 mies. zakres (1-32 mies.)</p>	<p>Kryteria włączenia: Brak danych Populacja: ogółem n=34 Grupa ELT n=28 Grupa ROM n=5 Grupa ELT +ROM n=1</p>	<p>Brak danych</p>
<p>ICON2 (Neunert 2016) Źródło finansowania: Bostoński Szpital Dziecięcy, NIH</p>	<p>Wieloośrodkowy (n=12) retrospektywny przegląd przypadków leczonych TPO-RA w latach 2009 – 2014. Interwencja: ELT: mediana dawki początkowej 50 mg/dziennie (mediana mx. Dawki 75 mg/dziennie); Komparator: ROM: mediana dawki początkowej 2 µg/kg/tyg. (mediana max. dawki 8 µg/kg/tyg.). Okres obserwacji: 2009 – 2014</p>	<p>Kryteria włączenia: - wiek 0 do <18 lat, - diagnoza nowo rozpoznanej, przetrwałej, przewlekłej pierwotnej lub wtórnej ITP. Kryteria wykluczenia: - leczenie TPO-RA* w ramach badań klinicznych. Populacja: ogółem n=79 Grupa ELT n=36, Grupa ROM n=51.</p>	<p>- powód rozpoczęcia terapii TPO-RA, - odpowiedź na leczenie, - zmiany dawki, - profil bezpieczeństwa</p>

*TPO-RA antagoniści receptora trombopoetyny (thrombopoietin receptor agonists)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (PETIT, PETIT2). Dodatkowo włączono 3 badania, które określono jako „badania o niższej wiarygodności” było to 1 badanie RCT (Keefe 2015 – dostępne jedynie w formie abstraktu konferencyjnego) podwójnie zaślepienie oraz 2 badania obserwacyjne (retrospektywne: Ramaswamy 2014, Grainger 2014).

Badania PETIT i PETIT2 ocenione zostały na 4 punkty w skali Jadad (brak punktu za metodę randomizacji). Ocena wiarygodności badania Keefe 2015 w skali Jadad nie była możliwa ze względu na brak w referencyjnej publikacji i odpowiednich danych dotyczących metodyki badania.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych, badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją. Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzili takiej oceny w odniesieniu do badań PETIT i PETIT2. W metaanalizie Elgelbaly 2016 obie próby kliniczne, Bussel 2015 (PETIT) i Grainger 2015 (PETIT2), miały niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z sześciu podstawowych domen w skali Cochrane (szczegółowa ocena wraz z uzasadnieniem autorów znajduje się w suplemencie do publikacji Elgelbaly 2016).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Fragmenty z AK wnioskodawcy:

- badanie obserwacyjne Ramaswamy 2014 miało charakter analizy retrospektywnej i obejmowało niewielką populację pacjentów (n=33) leczonych w dwóch ośrodkach klinicznych,
- w retrospektywnych badaniach Ramaswamy 2014 oraz Grainger 2014 pacjenci poddani byli terapii eltrombopagiem lub romiplostymem (*off-label*), niemniej metodyka ww. badań nie zakładała istnienia równoległych grup kontrolnych. Autorzy badania Ramaswamy 2014 jako jego ograniczenie opisali brak grupy kontrolnej. W związku z powyższym, autorzy niniejszej analizy również określili ww. badania jako próby bez grupy kontrolnej (np. nie przeprowadzono oceny ich wiarygodności w skali NOS), a raportowane wyniki przedstawiono w sposób opisowy podkreślając dane dotyczące stosowania eltrombopagu, za wyjątkiem analizy porównawczej wykonanej w odniesieniu do 3 głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu Ramaswamy 2014,
- retrospektywne analizy Ramaswamy 2014 oraz Grainger 2014 obejmowały niewielką liczbę pacjentów; odpowiednio 33 oraz 34 dzieci z przewlekłą ITP,
- retrospektywne badanie obserwacyjne Grainger 2014 nie jest aktualnie (kwiecień / maj 2016 r.) dostępne w postaci pełnotekstowej; ocena jego wiarygodności / poziomu dowodów naukowych na podstawie abstraktu konferencyjnego jest aktualnie niemożliwa,
- ze względu na mało szczegółowy opis metod przeprowadzenia randomizowanego badania Keefe 2015 dostępnego tylko na stronie internetowej czasopisma Blood, pełna ocena wiarygodności ww. badania w skali Jadad, jak i określenie poziomu dowodów naukowych według GRADE jest aktualnie niemożliwe; brak jest informacji dotyczących metody randomizacji oraz sposobu zamaskowania, jak i liczby ośrodków wykonujących (badanie jedno- lub wieloośrodkowe),
- do randomizowanego badania Keefe 2015 włączono zarówno pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych (>1. roku życia), niemniej większość wyników przedstawiono dla ogólnej populacji chorych, nie wyodrębniając efektów stosowania eltrombopagu względem placebo u dzieci i młodzieży (stąd też jakość wyników ww. badania w skali GRADE oceniono jako średnią). W związku z powyższym, badanie to nie zostało włączone do głównej części analizy (...),
- w publikacji Keefe 2015 dostępnej tylko na stronie internetowej czasopisma Blood nie przedstawiono charakterystyki włączonej populacji pacjentów oraz co istotne nie podano jaką część badanej populacji stanowili pacjenci pediatryczni,
- dawkowanie eltrombopagu w badaniu Keefe 2015 nie było zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade,
- do randomizowanych badań klinicznych włączono relatywnie niewielką liczbę pacjentów; w badaniu o akronimie PETIT zrandomizowano łącznie 67 pacjentów, a w badaniu PETIT2 – 92 pacjentów,
- w randomizowanym badaniu PETIT utracono więcej danych dotyczących pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej otrzymującej eltrombopag, nie utracono natomiast żadnych danych raportowanych u pacjentów w grupie kontrolnej. Niezależnie od przyczyny utraty danych, ww. pacjenci kwalifikowani byli jako nieodpowiadający na zastosowane leczenie. W związku z powyższym, brak techniki imputacji oraz brakujące dane, potencjalnie zmniejszające efekty stosowania eltrombopagu, miały bardzo mały wpływ na wyniki badania, w momencie projektowania badania PETIT oraz PETIT2, jedyną skalą oceny krwawień, jaka mogłaby zostać zastosowana w międzynarodowym badaniu była klasyfikacja WHO, która nie jest

dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP (w odniesieniu do skal, które mogłyby być zastosowane u dzieci ówczesznie: skala Adix Buchanan cechowała się ograniczeniem dotyczącym niemożności uwzględniania wcześniejszych krwawień, skala Page była relatywnie nowa, a skala Bleeding Assessment Tool nie została jeszcze opracowana).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, w którymkolwiek badaniu włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy,
- jako pierwszorzędowy punkt końcowy w głównych badaniach (PETIT i PETIT 2) uwzględniono surogatowy punkt końcowy – liczba płytek krwi. Ocena krwawień stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i zgodnie z uwagami autorów AKL wnioskodawcy zastosowana skala WHO, nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP,
- brak danych długookresowych odnośnie stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz brak danych odnośnie optymalnego czasu terapii i stanu pacjentów po zakończeniu terapii ELT,
- oceniana w badaniu PETIT jakość życia w ramach drugorzędowego punktu końcowego nie obejmowała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (15/22 w ramieniu PLC i 20/45 w ramieniu ELT),
- niska liczebność włączonych do badań PETIT i PETIT2 pacjentów, odpowiednio 67 i 92 pacjentów, szczególnie w grupie stosującej placebo, odpowiednio w PETIT i PETIT2 22 osoby i 29 osób. Mała liczebność badanych pacjentów dotyczyła przede wszystkim pacjentów w wieku 1-5 lat, odpowiednio 15 i 20 pacjentów,
- W badaniach PETIT nie oceniano wpływu terapii ELT na liczbę remisji/czas do remisji ITP,
- badania Grainger 2014 i Keefe 2015 opisane są tylko na podstawie abstraktów (brak publikacji pełnotekstowych).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Wszystkie wyniki dychotomicznych punktów końcowych przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (RR), korzyści względnej (RB) z oszacowanymi 95% przedziałami ufności (95% CI), zamieszczono również parametr bezwzględny – NNT (liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (OR) obliczanego metodą Peto wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy wyników badań PETIT i PETIT2 ze względu na przeciwwskazania wynikające z różnie zdefiniowanych punktów końcowych, jak i różnej długości okresu leczenia w ramach randomizowanej i podwójnie zamaskowanej fazy badań, wynoszącej 7 oraz 13 tygodni, odpowiednio w badaniu PETIT oraz PETIT2.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Fragmenty z AK wnioskodawcy:

- 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,
- czas trwania leczenia w ramach fazy randomizowanej był różny w obu badaniach i wynosił odpowiednio: 7 tygodni w badaniu PETIT oraz 13 tygodni w badaniu PETIT2. W związku z powyższym, wyniki metaanalizy jaką przeprowadzono dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznych oraz bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu względem placebo należy interpretować mając na uwadze, że czas trwania terapii różnił się o 6 tygodni,

- pierwszorzędowy punkt końcowy założony przez autorów badań tj. odpowiedź (płytkowa) na zastosowane leczenie był różnie definiowany w obu randomizowanych badaniach klinicznych, w związku z czym agregacja danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie była przeciwwskazana,
- definicja utrzymującej się odpowiedzi na leczenie również była nieco odmienna w obu randomizowanych badaniach klinicznych, niemniej za autorem opracowania wtórnego (raport NDA) zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy wyników dla ww. punktu końcowego,
- w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa eltrombopagu uwzględniono publikacje zawierające dane, które częściowo lub całkowicie dotyczyły pacjentów dorosłych (niektóre informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego, obserwacje postmarketingowe z raportu NDA), alerty o bezpieczeństwie stosowania eltrombopagu wydane przez agencję FDA oraz Health Canada), w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badanie PETIT włączało pacjentów z ITP trwającą powyżej 6 miesięcy, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem przewlekłej ITP która wg obecnie obowiązujących definicji utrzymuje się ponad 12 miesięcy,
- brak badań dotyczących długookresowej terapii ELT w populacji pediatrycznej oraz oceniających optymalny czas terapii z zastosowaniem ELT w pediatrycznej populacji ITP.
- Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzili, zgodnej z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych, oceny badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**.

Jakość życia **była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy**.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki oceny jakości życia - badania PETIT

Zmiany w jakości życia pacjentów w badaniu PETIT określono za pomocą kwestionariusza KIT (ang. *The Kids' ITP Tools*). Kwestionariusz był wypełniany przez rodziców/opiekunów i dzieci na początku badania oraz w trakcie trwania poszczególnych faz badania. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza poprawę jakości życia.

W fazie randomizowanej badania wyjściowo wszyscy pacjenci w grupach ELT i PLC mieli zbliżoną jakość życia określoną za pomocą kwestionariusza KIT. Wyniki dotyczące jakości życia po 6 tyg. trwania fazy randomizowanej oraz w fazie otwartej badania PETIT przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy jakości życia fazy randomizowanej, fazy open-label badania PETIT

Punkt końcowy	ELT	PLC	Średnia różnica zmian (95% CI),p
Faza randomizowana			
Wartość wyjściowa KIT, średnia (SD)	N=20 74,24 (14,4)	N=15 76,37 (17,1)	nd.
Zmiana całkowitej punktacji KIT w 6 tyg. wzgl. wartości wyjściowej, średnia (SD)	3,44 (9,6)	1,90 (8,5)	- 1,52 (-8,10; 5,06); p= 0,641
Faza open-label			
Wyjściowa średnia (SD) kwestionariusza KIT	N=45 76 (14)	nd.	nd.
Średnia (SD) kwestionariusza KIT po 6 tyg.	N=33 80 (14)	nd.	nd.
Średnia (SD) kwestionariusza KIT po 12 tyg.	N=18	nd.	nd.

	82 (14)		
Średnia (SD) kwestionariusza KIT po 24 tyg.	N=36 82 (17)	nd.	nd.

Analiza jakości życia pacjentów w trakcie fazy randomizowanej nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy pacjentami w grupach interwencji a pacjentami w grupach kontrolnych.

W fazie open-label badania PETIT wyniki kwestionariusza KIT po 24 tygodniach badania raportowały niewielką poprawę w punktacji kwestionariusza KIT, która jednak nie spełniła kryteriów minimalnej istotnej klinicznie poprawy.

Wyniki fazy randomizowanej- badania PETIT, PETIT2

W włączonych do analizy klinicznej badaniach: PETIT, PETIT2 oceniano skuteczność terapii ELT w populacji pediatrycznej. Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach stanowiła odpowiedź na leczenie ELT w porównaniu do PLC podczas trwania fazy randomizowanej. Próba PETIT definiowała odpowiedź na leczenie jako odsetek pacjentów u których co najmniej jeden raz liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \cdot 10^9 /L$ pomiędzy 1-6 tyg. fazy randomizowanej przy braku stosowania terapii ratunkowej, natomiast w PETIT2 odpowiedź na leczenie określono jako odsetek pacjentów u których przez 6 tyg. lub więcej liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \cdot 10^9 /L$ w czasie od 5 – 12 tyg. fazy randomizowanej przy braku stosowania terapii ratunkowej. Drugorzędowe punkty w badaniach stanowiły min. utrzymująca się odpowiedź na leczenie, zapotrzebowanie na terapię ratunkową oraz redukcja krwawień.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności w okresie fazy randomizowanej badań PETIT i PETIT2 przedstawia poniższa tabela. Wyniki istotne statystycznie zostały zakreślone czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności fazy randomizowanej badań: PETIT, PETIT2 - zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy		ELT n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/RB/Peto OR* (95% CI), p	OR (95% CI), p [^]	NNT* (95% CI)
PETIT (faza randomizowana 7 tyg.)						
Odpowiedź na leczenie	Ogółem	28/45 (62)	7/22 (32)	1,96 (1,10; 3,92), p<0,05	4,31 (1,39;13,24), p=0,011	3 (2; 22)
	12-17 lat	10/16 (63)	0/8	11,76 (2,18; 63,40), p<0,05	-	2 (2; 5)
	6-11 lat	12/19 (63)	3/9 (33)	1,89 (0,84; 5,46), p>0,05	-	-
	1-5 lat	6/10 (60)	4/5 (80)	0,75 (0,37; 1,76), p>0,05	-	-
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie		16/45 (36)	0/22	6,87 (2,10; 22,51)	5,84 (1,18; 28,9), p=0,0017	-
Zapotrzebowanie na terapię ratunkową		6/45 (13)	11/22 (50)	0,27 (0,11; 0,61), p<0,05	0,1 (0,04;0,49), p=0,002	3 (2; 8)
Redukcja krwawień	1-4 stopień (wyjściowo)	35/45 (78)	18/22 (82)	0,95 (0,74; 1,30), p>0,05	-	-
	2-4 stopień (wyjściowo)	9/45 (20)	6/22 (27)	0,73 (0,31; 1,80), p>0,05	-	-
	1-4 stopień (7 tyg.)	14/45 (31)	18/22 (82)	0,38 (0,23; 0,61), p<0,05	-	2 (2; 4)
	2-4 stopień (7 tyg.)	4/45 (9)	7/22 (32)	0,28 (0,10; 0,81), p<0,05	-	5 (3; 28)
PETIT2 (faza randomizowana 13 tyg.)						
Odpowiedź na leczenie (przez \geq 6 tyg. w czasie od 5-12 tyg.)	Ogółem	25/63 (40)	1/29 (3)	11,51 (2,24; 66,0), p<0,05	18,0 (2,3; 140,9), p=0,0004	3 (2; 30)
	12-17 lat	9/23 (39)	1/10 (10)	3,91 (0,84; 22,90), p>0,05	-	-
	6-11 lat	11/26 (42)	0/13	7,66 (1,78; 32,99), p<0,05	-	3 (2; 7)
	1-5 lat	5/14 (36)	0/6	6,11 (0,71; 52,57), p>0,05	-	-
	Populacja WA**	7/20 (35)	0/10	6,87 (2,10; 22,51), p<0,05	-	3 (2; 6)
Odpowiedź na leczenie w czasie od 1-12 tyg.		47/63 (75)	6/29 (21)	3,61 (1,90; 7,67), p<0,05	11,7 (4,0; 34,5), p=0,0001	2 (2; 4)
Odpowiedź na leczenie w czasie od 1-6 tyg.		39/63 (62)	5/29 (17)	3,59 (1,73; 8,30) p<0,05	8,3 (2,7; 25,1), p=0,00018	3 (2; 5)
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie 12 tyg.		26/63 (41,3)	1/29 (3,4)	11, 97 (2,33; 68,57), p<0,05	25,3 (8,2; 78,7), p<0,0001	3 (2; 5)
Zapotrzebowanie	Ogółem	12/63 (19)	7/29 (24)	0,79 (0,36; 1,80), p>0,05	0,44 (0,2; 0,9),	-

na terapię ratunkową	12-17 lat	3/23 (13)	2/10 (20)	0,65 (0,15; 3,02), p>0,05	p=0,032	-
	6-11 lat	6/26 (23)	3/13 (23)	1,0 (0,33; 3,33), p>0,05	-	-
	1-5 lat	3/14 (21)	2/6 (33)	0,64 (0,17;2,83), p>0,05	-	-
	1-4 stopień (wyjściowo)	45/63 (71)	20/29 (69)	1,04 (0,79; 1,45), p>0,05	-	-
Redukcja krwawień	2-4 (wyjściowo)	16/63 (21)	6/29 (21)	1,23 (0,57; 2,84), p>0,05	-	-
	1-4 stopień (12 tyg.)	23/63 (37)	16/29 (55)	0,66 (0,42; 1,07), p>0,05	-	-
	2-4 stopień (12 tyg.)	3/63 (5)	2/29 (7)	0,69 (0,15; 3,36), p>0,05	-	-

*obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji referencyjnych ** populacja wschodnioazjatycka. ^dane z publikacji referencyjnej.

W dwóch analizowanych próbach zaobserwowano w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego który stanowił odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie przewagą technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora.

W badaniu PETIT istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami raportowano na korzyść ELT w zakresie odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej (**OR=4,31 95% CI (1,39; 13,24), p=0,011**). We wszystkich kohortach wiekowych, poza pacjentami w wieku 1-5 lat (ELT – 60%, PLC – 80%), uzyskano większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie ELT w porównaniu do PLC, jednak znamienne statystycznie różnicę uzyskano jedynie w przypadku kohorty pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (**RR=11,76 95% CI (2,18; 63,40), p<0,05**). W badaniu PETIT odnotowano również istotnie statystycznie większy korzystny efekt w grupie pacjentów stosujących ELT vs. PLC w zakresie: większej liczby pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie (**OR=5,84 95% CI: (1,18; 28,9), p=0,0017**), zmniejszenia zapotrzebowania na terapię ratunkową (**OR=0,1 95% CI: (0,04;0,49), p=0,002**), redukcji krwawień (**RR=0,38 95% CI: (0,23; 0,61), p<0,05**).

W badaniu PETIT2 odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przez 6 tyg. lub więcej w okresie 5-12 tyg. fazy randomizowanej był znacząco większy w grupie ELT niż PLC, wynik w populacji ogólnej był istotny statystycznie i wyniósł **OR=18,0 95% CI (2,3; 140,9), p=0,0004**. W poszczególnych kohortach podobnie jak w badaniu PETIT większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź w grupie interwencji, istotną statystycznie różnicę uzyskano tylko dla kohorty 6-11 lat (**RR=7,66 95% CI (1,78; 32,99), p<0,05**). W próbie odnotowano również różnicę na korzyść ELT które były znamienne statystycznie w punktach końcowych: odpowiedź na leczenie w czasie od 1-12 tyg. (**OR=11,7 95% CI: (4,0; 34,5), p=0,0001**), odpowiedź na leczenie w okresie 1-6 tyg. (**OR= 8,3 95% CI: (2,7; 25,1), p=0,00018**), utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie 12 tyg. (**OR= 25,3 95% CI: (8,2; 78,7), p<0,0001**) oraz zapotrzebowanie na terapię ratunkową (pacjenci ogółem) (**OR=0,44 95% CI: (0,2; 0,9), p=0,032**). W przypadku redukcji krwawień nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, pomimo to zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których krwawienia ustąpiły po 12 tygodniach stosowania terapii ELT w porównaniu do wartości wyjściowych (wyjściowo: 71% vs po 12 tyg.: 37%) natomiast w grupie PLC spadek ten był mniejszy (wyjściowo: 69% vs 12 tyg.: 55%).

Wyniki fazy open-label badań PETIT oraz PETIT2

Fazy open-label badań PETIT i PETIT2 rozpoczęły się po zakończeniu faz randomizowanych w obu przypadkach trwały 24 tyg., gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali ELT. Poniżej przedstawiono dane liczbowe dla: pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w tej fazie, pacjentów, którzy wymagali leczenia ratunkowego, oraz pacjentów, u których stosowano nadal inne terapie ITP.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności fazy open-label badań: PETIT, PETIT2

Punkt końcowy		PETIT	PETIT2			Ogółem (n=87)
		Ogółem (n=67)	12-17 lat (n=31)	6-11 lat (n=37)	1-5 lat (n=19)	
Odpowiedź na leczenie n (%)		54 (81)	24 (77)	28 (76)	18 (95)	70 (80)
Odpowiedź na leczenie trwająca powyżej 12 tyg. (%)		29 (43)	bd.	bd.	bd.	bd.
Skumulowane tygodnie z odpowiedzią na leczenie w czasie od 4-24 tyg. fazy [tygodnie]	Średnia (SD)	bd.	10,0 (8,1)	9,9 (7,8)	10,1 (7,1)	10,0 (7,7)
	Mediana (zakres)	bd.	11 (0;21)	11 (0;21)	10 (0;21)	11 (0;21)
Najdłużej utrzymująca się ciągle odpowiedź na leczenie w okresie 1-24 tyg. fazy [tygodnie]	Średnia (SD)	bd.	8,5 (7,7)	8,6 (8,0)	8,6 (8,1)	8,6 (7,8)
	Mediana (zakres)	bd.	8,0 (0;24)	8,0 (0;24)	6,0 (0;24)	6,0 (0;24)

Zapotrzebowanie na terapię ratunkową n (%)		16 (24)	3 (10)	6 (16)	2 (10,5)	11 (13)
Jednocześnie stosowanie terapię ITP n (%)	Jakakolwiek terapia	bd.*	5 (16)	9 (24)	6 (32)	20 (23)
	Glikokortykosteroidy	bd.	5 (16)	8 (22)	5 (26)	18 (21)
	Dożylnie immunoglobuliny	bd.	2 (6)	4 (11)	0	1 (1)
	Cyklosporyna	bd.	0	1 (3)	0	1 (1)
	Mykofenolan mofetylu	bd.	1 (3)	0	0	1 (1)
	Dapson	bd.	0	0	1 (5)	1 (1)

*na początku fazy otwartej 13 pacjentów przyjmowało inne terapie ITP w czasie trwania fazy 2 pacjentów zaprzestano stosowania glikokortykosteroidów, u 1 pacjenta zaprzestano stosowania dożylnych immunoglobulin, u 3 pacjentów zredukowano dawki tych leków na okres 6 tyg. lub więcej.

W trakcie fazy otwartej w badaniach PETIT i PETIT2 około 80% pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie. W badaniu PETIT2 określono również: średnią (SD) skumulowanych tygodni z odpowiedzią na leczenie w czasie od 4 do 24 tyg. fazy otwartej która wyniosła: 10,7 (7,7) tygodni; średnią (SD) najdłużej utrzymującej się ciągłej odpowiedzi na leczenie w okresie 1-24 tyg. fazy otwartej równej: 8,5 (7,7) tygodni. Zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe w obu badaniach uplasowało się w zakresie od 13% do 24% wszystkich pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki fazy randomizowanej oraz fazy open-label – badania PETIT oraz PETIT2

Profil bezpieczeństwa stosowania ELT przedstawiono w badaniach PETIT i PETIT2, które również oceniały skuteczność kliniczną. Najczęstsze zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w fazie randomizowanej badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa stosowania ELT – faza randomizowana, faza open-label badań: PETIT, PETIT2

Zdarzenia niepożądane	PETIT, n (%)				PETIT2, n (%)			
	faza randomizowana			faza open-label	faza randomizowana			faza open-label**
	ELT, (n=44)	PLC, (n=21)	RR/ peto OR* (95% CI)	ELT (n=65)	ELT, (n=63)	PLC, (n=29)	RR/ peto OR* (95% CI)	ELT, (n=87)
AE ogółem	36 (82)	20 (95)	0,86 [0,71; 1,08]	62 (95)	51 (81)	21 (72)	1,12 [0,89; 1,52]	69 (79)
SAE ogółem	4 (9)	2 (10)	0,95 [0,22; 4,28]	8 (12)	5 (8)	4 (14)	0,58 [0,18; 1,87]	9 (10)
AE								
Ból głowy	13 (30)	9 (43)	0,69 [0,36; 1,38]	28 (43)	6 (10)	3 (10)	0,92 [0,27; 3,23]	bd.
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bd.	bd.	bd.	bd.	11 (17)	2 (7)	2,53 [0,70; 9,90]	bd.
Zapalenie błony śluzowej nosa	bd.	bd.	bd.	bd.	10 (16)	2 (7)	2,30 [0,63; 9,08]	bd.
Krwawienie z nosa	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (13)	6 (21)	0,61 [0,25; 1,59]	bd.
Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (25)	2 (10)	2,63 [0,76; 10,14]	24 (37)	7 (11)	1 (3)	3,22 [0,56; 19,77]	bd.
Biegunka	7 (16)	1 (5)	3,34 [0,60; 20,37]	17 (26)	3 (5)	0	3,28 (95% CI: 0,17; 61,53)	bd.
Nudności	6 (14)	6 (29)	0,48 [0,18; 1,28]	15 (23)	2 (3)	0	2,34 (0,12; 47,32)	bd.
Gorączka	6 (14)	3 (14)	0,95 [0,29; 3,30]	15 (23)	4 (6)	1 (3)	1,84 [0,30; 12,07]	bd.
Ból jamy ustnej i gardła	5 (11)	1 (5)	2,39 [0,41; 15,08]		3 (5)	0		bd.
Wymioty	4 (9)	6 (29)	0,32 [0,11; 0,96]	9 (14)	2 (3)	3 (10)	0,31 [0,06; 1,48]	bd.
Ból nadbrzusza	bd.	bd.	bd.	bd.	3 (5)	4 (14)	0,35 [0,09; 1,32]	bd.
Ból brzucha	3 (7)	2 (10)	0,72 [0,15; 3,45]	15 (23)	6 (10)	0	4,69 [0,80; 27,57]	bd.
Wzrost aktywności AST	bd.	bd.	bd.	bd.	4 (6)	0	4,53 [0,53; 38,67]	bd.
Zmęczenie	3 (7)	2 (10)	0,72 [0,15; 3,45]	8 (12)	bd.	bd.	bd.	bd.
Kaszel	3 (7)	0	4,59 [0,39; 53,70]	9 (14)	7 (11)	0	4,78 [0,92; 24,86]	bd.
Katar	bd.	bd.	bd.		10 (16)	2 (7)	2,3 (0,54; 9,84)	bd.
Ból zęba	3 (7)	0	4,59 [0,39; 53,70]	4 (6)	3 (5)	0	3,28 (0,17; 61,53)	bd.

SAE								
Niedokrwistość	1 (2)	0	4,38 [0,07; 289,56]	1 (2)	bd.	bd.	bd.	bd.
Zapalenie dziąseł	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Grypa	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Gorączka neutropeniczna	1 (2)	0	4,38 [0,07; 289,56]	1 (2)	bd.	bd.	bd.	bd.
Neutropenia	1 (2)	0	4,38 [0,07; 289,56]	1 (2)	bd.	bd.	bd.	bd.
Infekcja dróg moczowych, gorączka	1 (2)	0	4,38 [0,07; 289,56]	1 (2)	bd.	bd.	bd.	bd.
Krwawienie z nosa	0	1 (5%)	0,045 [0,001; 2,992]	1 (2)	0	1 (3)	0,042 [0,001; 2,847]	bd.
Liszajec, ospa wietrzna, zapalenie spojówek	0	1 (5%)	0,045 [0,001; 2,992]	0	bd.	bd.	bd.	bd.
Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Zapalenie płuc	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Grzybicze zapalenie płuc	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Nieprawidłowa aktywność AST	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Nieprawidłowa aktywność ALT	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (2)	0	4,31 [0,06; 292,63]	bd.
Wybroczyny	bd.	bd.	bd.	bd.	0	1 (3)	0,042 [0,001; 2,847]	bd.
Krwawienia	bd.	bd.	bd.	bd.	0	1 (3)	0,042 [0,001; 2,847]	bd.
Przełom nadciśnieniowy	bd.	bd.	bd.	bd.	0	1 (3)	0,042 [0,001; 2,847]	bd.

*obliczenia wykonane przez wnioskodawcę, ** w fazie open-label badania PETIT2 u 9 (10%) pacjentów raportowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (u 8 pacjentów wystąpiły AE o 3 i 4 stopniu nasilenia), 1 pacjent doświadczył neutropenii o 4 stopniu nasilenia u 2 pacjentów stwierdzono okulistyczne AE związane z zaćmą.

W badaniu PETIT jako najczęstsze AE podczas stosowania ELT w fazie randomizowanej i fazie open-label raportowano: bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. W fazie randomizowanej badania PETIT przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ELT w porównaniu do PLC wiąże się z istotnie statystycznie niższym odsetkiem pacjentów, u których występowały wymioty (**RR=0,32 95% CI (0,11; 0,95)**). W przypadku innych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu PETIT2 najczęściej w grupie ELT występowały: zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zapalenia błon śluzowych nosa oraz katar. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELT i PLC w występowaniu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych- badanie PETIT2

Badania laboratoryjne kontrolujące parametry wątrobowe i dróg żółciowych wykonywano zarówno w fazie randomizowanej jak i fazie open-label. Wyniki dla obu faz badania zostały przedstawione poniżej.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa stosowania ELT dot. zaburzeń funkcji wątroby i dróg żółciowych: badanie PETIT2

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci 12-17 lat		Pacjenci 6-11 lat		Pacjenci 1-5 lat	
	PLC (n=10) n (%)	ELT (n=23) n (%)	PLC (n=13) n (%)	ELT (n=26) n (%)	PLC (n=6) n (%)	ELT (n=14) n (%)
Faza randomizowana						
Jakiegokolwiek zdarzenia wątrobowe	0 (0)	2 (9)	0 (0)	5 (19)	0 (0)	0 (0)
Wzrost aktywności AST*		1 (4)		3 (12) [^]		
Wzrost aktywności ALT*		0 (0)		3 (12) [^]		
Wzrost aktywności fosfatazy a kaliczej we krwi		1 (4)		1 (4)		
Nieprawidłowy poziom ALT		0 (0)		1 (4)		
Nieprawidłowy poziom AST		0 (0)		1 (4)		
Faza open-label						
	ELT (n=31) n (%)		ELT (n= 37) n (%)		ELT (n=19) n (%)	
Jakiegokolwiek zdarzenia wątrobowe	3 (10)		6 (16)		2 (11)	
Wzrost aktywności AST	2 (7)		4 (11)		1 (5)	
Wzrost aktywności ALT	2(7)		3 (8)		1 (5)	
Wzrost aktywności fosfatazy a kaliczej we krwi	0 (0)		1 (3)		0 (0)	
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi			1 (3)		0 (0)	
Wzrost stężenia enzymów wątrobowych we krwi			0 (0)		1 (5)	
Wzrost wskaźn ka INR**			1 (3)		0 (0)	

*AST= aminotransferaza asparaginowa; ALT=aminotransferaza alaninowa; ** międzynarodowy współczynnik czasu protrombinowego; [^] u 3 pacjentów raportowano wzrost aktywności obu aminotransferaz (2 było pochodzenia wschodnioazjatyckiego).

Podczas fazy randomizowanej u 5 (8%) z 63 pacjentów otrzymujących ELT raportowało trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy (GGN) aktywności aminotransferazy alaninowej, co było powodem u 2 pacjentów wyłączenia z badania (spełnione kryterium wykluczenia), u 2 z 3 pozostałych pacjentów problem ten został rozwiązany bez przerywania leczenia ELT, jeden z tych pacjentów nie wziął udziału w fazie open-label badania.

W fazie otwartej u 6 (7%) z 87 pacjentów wykazano trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy (GGN) aktywności aminotransferazy alaninowej, co w 3 przypadkach skutkowało spełnieniem kryteriów wykluczenia z badania i przerwaniem leczenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki badania RCT

W badaniu Keefe 2015 dawka ELT była wyższa niż 75 mg (nie jest zgodna z tą określoną w ChPL oraz we wnioskowanym PL) dlatego badanie nie zostało włączone do głównej części analizy klinicznej niniejszej AWA.

Keefe 2015 (opracowanie na podstawie abstraktu)

Celem badania była analiza liczby płytek krwi podczas stosowania zwiększonej dawki ELT (do 150 mg/dziennie) u pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę 75 mg/dziennie po 3 tyg. stosowania. Wyniki, skuteczności klinicznej stosowania zwiększonej dawki ELT w fazie randomizowanej, wyrażono jako zmiany liczby płytek krwi dla populacji dorosłych i dzieci przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badania Keefe 2015.

Grupa badana	Liczba płytek krwi (mediana)				
	Dzień 1 fazy RCT	2 tyg. fazy RCT	4 tyg. fazy RCT	6 tyg. fazy RCT	8 tyg. fazy RCT
Pacjenci pediatryczni + dorośli					
ELT+ ELT	14 000/ μ l n=27	32 000/ μ l n=26	36 000/ μ l n=26	50 000/ μ l n=26	48 000/ μ l n=26
ELT+ PLC; n=9	15 000/ μ l	22 000/ μ l	18 000/ μ l	26 000/ μ l	14 000/ μ l
Pacjenci pediatryczni vs. dorośli grupa ELT					
ELT + ELT: pacjenci pediatryczni, n=11	16 000/ μ l	27 000/ μ l	69 000/ μ l	66 000/ μ l	69 000/ μ l
ELT+ELT: pacjenci dorośli	13 000/ μ l n=16	36 000/ μ l n=15	28 000/ μ l n=15	42 000/ μ l n=15	46 000/ μ l n=15

Liczba płytek krwi (mediana) u pacjentów stosujących ELT+ELT lub ELT+PLC zaczęła różnicować się w 2 tyg. leczenia, a różnica między grupami ulegała zwiększeniu do 8 tyg. fazy randomizowanej. Zwiększenie dawek ELT skutkowało większym wzrostem liczby płytek u pacjentów pediatrycznych (średnia wieku – 13 lat) niż u chorych dorosłych (średnia wieku – 51 lat). Według autorów badania różnice te mogą być spowodowane szybszym metabolizmem leku lub względną niewrażliwością na zastosowanie niższych dawek ELT u dzieci i młodzieży, co obserwowano już w badaniach PETIT oraz PETIT2.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w badaniu jako najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowano niewielkie krwawienia. U 2 dorosłych i 2 dzieci wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz (u 1 pacjenta stosującego dawkę ELT w wysokości 100 mg/dziennie zdarzenie to uznano za zagrażające życiu), do których doszło pomiędzy 2 a 20 tyg. badania, 2 z tych pacjentów przerwało terapię ELT. W badaniu nie raportowano przypadków udarów, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy zaciemy. U 3 pacjentów wykonana biopsja szpiku kostnego nie wykazała zwłóknień o 2-3 stopniu nasilenia.

Wyniki badań obserwacyjnych

Przedstawione poniżej badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii za pomocą TPO-RA (antagonistów receptora trombopoetyny) tj. eltrombopagu i romiplostymu. Analizując wyniki badania Ramaswamy 2014 wnioskodawca dokonał również porównania ELT vs. ROM, podobnie jest w badaniu ICON2 odnalezionym przez analityków Agencji, jednak należy podkreślić, że wykorzystanie ROM jako komparatora nie jest zgodne z określonymi w AK wnioskodawcy kryteriami włączenia do analizy, dodatkowo badanie ICON2 analizuje szersze populacje niż wnioskowana (pediatryczni pacjenci z nowo rozpoznaną/przetrwałą/ przewlekłą ITP pierwotną lub wtórną). Z powodu ograniczonej ilości badań dotyczących

skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELT w populacji pediatrycznych pacjentów z ITP wyniki tych badań zostały krótko przedstawione jako dodatkowe informacje.

Ramaswamy 2014

W ramach analizy skuteczności retrospektywnego badania Ramaswamy 2014 oceniono min. zmiany w liczbie płytek krwi podczas stosowania ROM i ELT określone za pomocą 3 następujących punktów końcowych: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ /litr w czasie 2 kolejnych tyg., odsetek pacjentów ze zwiększoną liczbą płytek krwi $\geq 20 \times 10^9$ /litr względem wartości wyjściowych w czasie 2 kolejnych tyg., odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi $> 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 50% czasu trwania leczenia. Wyniki wymienionych punktów końcowych zostały przedstawione poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności badania Ramaswamy 2014.

Punkt końcowy	ELT N=12	ROM N=21	RR (95% CI)*	Wartość p*
Pacjenci z liczbą płytek krwi $> 50 \times 10^9$ /litr w czasie 2 kolejnych tygodni leczenia; n (%)	9* (75)	18* (86)	0,875 (0,53; 1,23)	>0,05
Pacjenci, u których wzrost liczby płytek krwi był $> 20 \times 10^9$ /litr względem wartości wyjściowych; n (%)	9* (75)	18* (86)	0,875 (0,53; 1,23)	>0,05
Pacjenci z liczbą płytek krwi $> 50 \times 10^9$ /litr przez co najmniej 50% czasu trwania leczenia; n (%)	8* (67)	18* (86)	0,78 (0,45; 1,14)	>0,05

*obliczenia własne wnioskodawcy

W wyniku porównania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią za pomocą ELT a ROM w ramach któregośkolwiek punktu końcowego oceniającego liczbę płytek krwi.

W badaniu u pacjentów stosujących ELT obserwowano przypadek krwawienia z nosa oraz krwawienia z odbytnicy o łagodnym nasileniu u jednego pacjenta, u którego liczba płytek krwi była na poziomie 35×10^9 /litr (w klasyfikacji WHO incydenty krwawień oceniono na 2 stopień z 4 stopniowej skali), innymi AE które raportowano był ból głowy. Podczas stosowania ROM do obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: wysypka, nudności oraz ból głowy.

Badanie ICON2

W badaniu w ramach analizowanego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” dokonano porównania terapii ELT vs. ROM. Odpowiedź na leczenie została określona na 2 sposoby: utrzymująca się (stabilna) odpowiedź podczas pierwszych 3 mies. obserwacji zdefiniowana jako poziom liczby płytek krwi $\geq 20 \times 10^9$ utrzymujący się przez 2 tyg. nie wymagająca stosowania innych leków lub podwyższenia dawki współistniejących terapii na ITP; pojedyncza odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poziom liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9$ bez zastosowania terapii ratunkowej przez 7 dni poprzedzających odpowiedź.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności badania ICON2

Odpowiedź na leczenie	Ogółem (n=87)	ROM (n=51)	ELT (n=36)	Wartość p
utrzymująca się (stabilna) odpowiedź podczas pierwszych 3 mies., n(%)	62 (71%)	37 (73%)	26 (72%)	1.0
średni czas (tyg.) z utrzymującą się (stabilną) odpowiedzią na leczenie, średnia (SD).	6,7 (10,4)	6,7 (10,4)	7,0 (11,4)	0,83
pojedyncza odpowiedź na leczenie, n (%)	73 (84%)	44 (86%)	29 (81%)	0,54

W wyniku porównania nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią za pomocą ELT a ROM w ramach któregośkolwiek punktu końcowego oceniającego odpowiedź na leczenie.

W badaniu ICON2 raportowano zdarzenia niepożądane dotyczące zakrzepicy w grupie pacjentów przyjmujących ELT (n=2) oraz wytwarzanie przeciwciał neutralizujących w grupie ROM (n=1). Wśród 53 pacjentów z obu grup, u których początkowo wykonano biopsję szpiku u 9 zaobserwowano wzrost retykuliny. W grupie ELT u 9 pacjentów wykonano ocenę okulistyczną jednak nie stwierdzono przypadków zaćmy.

Grainger 2014 (opracowanie na podstawie abstraktu)

Większość pacjentów leczona była pierwotnie w ramach badań klinicznych (PETIT – 25 chorych; PETIT2 – 2 chorych), jedynie 7 pacjentów nie brało wcześniej udziału w badaniach klinicznych. Wśród

analizowanych pacjentów 18 (53%) nadal stosując terapię TPO-RA (autorzy abstraktu nie definiują dokładnie czasu przyjmowania TPO-RA).

U jednego pacjenta poddanego terapii ELT, który przestał odpowiadać na leczenie, zastosowanie ROM przyniosło korzystny efekt terapii. Podjęta próba zakończenia leczenia u 17 (50%) pacjentów, w przypadku 4 skutkowało trwałym zaprzestaniem leczenia, 3 pacjentów w grupie ELT oraz 1 pacjent w grupie ROM. Zaprzestanie leczenia z powodu skutków ubocznych nastąpiło u 4 pacjentów, 3 chorych przerwało terapię z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, zmętnienie soczewki było powodem wycofania z badania 1 pacjenta.

Biopsja szpiku kostnego wykonana u 8 pacjentów przed / w trakcie / po stosowanym leczeniu TPO-RA wykazała zwiększony poziom retykuliny w szpiku kostnym podczas leczenia u 5 z nich.

Depre 2017

Badanie przeprowadzono w celu oceny oporności krzyżowej i / lub działań niepożądanych u pacjentów z ITP leczonych dwoma lekami z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA): romiplostymem (ROM) i eltrombopagiem (ELT). Należy podkreślić, że w badaniu uwzględniono populację szerszą niż wnioskowana. Według autorów badania, przejście z jednego leku na drugi w przypadku braku odpowiedzi i / lub wystąpienia działań niepożądanych może być korzystne. W okresie objętym obserwacją leczono 89 pacjentów z zastosowaniem TPO-RA (38 mężczyzn i 51 kobiet, w wieku między 14-87 lat). ELT został zmieniony na ROM w 28 przypadkach (w tym 1 pacjent był wcześniej leczony ROM), a ROM na ELT w 8 przypadkach (w tym 3 pacjentów było wcześniej leczonych ELT). W 21 przypadkach zmiana leku wynikała z braku odpowiedzi na leczenie, a w 14 z powodu działań niepożądanych. W celach porównawczych autorzy badania podsumowali wszystkie opublikowane w bazie PubMed publikacje anglojęzyczne odnoszące się do badań, w których dokonano przejścia z jednej terapii TPO-RA na drugą, z datą odcięcia od momentu pierwszej publikacji w 2012 r. Z odnalezionych badań wynika, że u 162 pacjentów dokonano zmiany terapii TPO-RA, z czego w 56 przypadkach z ELT na ROM, a w 106 - z ROM na ELT. W 96 raportowanych przypadkach powodem był brak odpowiedzi (40 ELT, 52 ROM), w 17 - fluktuacje w liczbie płytek krwi (tylko ELT), w 28 - działania niepożądane (16 ELT, 12 ROM) oraz w 25 - preferencje pacjenta (tylko ELT). Liczba działań niepożądanych zmniejszyła się z 27 do 9 przy zmianie na ROM, ale wzrosła z 12 do 19 przy zmianie z ROM na ELT. Zestawienie działań niepożądanych raportowanych przed i po przejściu na ELT/ROM przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Działanie niepożądane obserwowane w badaniu Depre 2017 przed i po zmianie na alternatywną terapię TPO-RA

Działanie niepożądane (AR)	AR przed zamianą		AR po zamianie	
	Eltrombopag	Romiplostim	Eltrombopag	Romiplostim
Biegunka/ból brzucha	4	-	2	1
Zapalenie stawów	4	2	-	-
Osutka	2	-	1	2
Niedowidzenie	2	-	-	3
Zakrzepica	2	-	-	-
Biegunka/ból brzucha/dusznicza bolesna	1	-	-	-
Zapalenie stawów/mięśni	1	-	-	-
Niewydolność nerek/zawał serca/płuc/udar niedokrwienny	-	-	-	1
Udar mózgu	-	-	-	1
Osutka/zapalenie stawów	-	-	-	-
Zapalenie stawów/skurcze	-	-	-	1
Skurcze	1	-	-	-
Nagła utrata słuchu/nudności	-	1	-	-
Ból głowy	1	-	-	-
Nudności/utrata włosów/ból kości	1	-	-	-
Ból w klatce piersiowej	-	1	-	-
Razem (pacjenci, n)	19	5	3	9

Autorzy wnioskują, że pacjenci, którzy są oporni na jedną terapię z zastosowaniem TPO-RA są często również oporni na alternatywną terapię TPO-RA. Zmiana jednej terapii na drugą ze względu na zdarzenia niepożądane

wydaje się bardziej obiecująca niż ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Zaobserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych po zmianie na romiplostim. Badacze zalecają uważne monitorowanie pacjentów leczonych TPO-RA, ponieważ zauważono dotychczas nieraportowane działania niepożądane związane zarówno z ELT, jak i ROM. Podkreślono konieczność pozyskania kolejnych danych w celu uniknięcia działań niepożądanych, które mogą być omylnie przypisane innym przyczynom.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Tabela 22. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Revolade.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie części nosowej gardła [^] , zakażenie górnych dróg oddechowych [^]	Bardzo często
	nieżyt nosa [^]	Często
	zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie dziąseł, zakażenie skóry	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak odbytnicy i esicy	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje	Często
	niedoculica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego	Niezbyt często
Zaburzenia oka	zespół suchego oka	Często
	niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowej siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	ból ucha, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepica żył głębokich, zator, uderzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zacerwienie, krwiak	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel [^] , ból części ustnej gardła [^] , wodnisty wyciek z nosa [^]	Często
	zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka ^{^^} , owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów [^]	Często
	suchość w jamie ustnej, wymioty, ból brzucha, glosodynia, krwawienie z jamy ustnej, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [#] , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [#] , hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby	Często
	cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, łysienie	Często
	nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-	bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle	Często*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
szkieletowe i tkanki łącznej	pleców	
	osłabienie siły mięśniowej	Niezbyt często**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka [^]	Często
	ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, stan zapalny rany, zmęczenie, gorączka, uczucie obecności ciała obcego	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwotok miesiączkowy	Często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	oparzenie słoneczne	Niezbyt często

*często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) **niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), [^]Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat),^{^^} Bardzo często w populacji dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, [#] Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Revolade

Incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki eltrombopagu lub odstawienie tego leku (patrz punkt 4.2). U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥ 5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia eltrombopagiem. U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie eltrombopagiem zostanie przerwane u pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania eltrombopagu rozpocząć leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia eltrombopagiem należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora trombopoetyny. Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek. W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrazte erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub

postępujące nieprawidłowości morfologiczne czy też cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie.

Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, otrzymujących leczenie interferonem (n=1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo

Utrata odpowiedzi na eltrombopag

W przypadku utraty odpowiedzi lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej na leczenie eltrombopagiem w zakresie zalecanych dawek, należy poszukiwać przyczyny takiego stanu, w tym zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym.

Ostrzeżenia i komunikaty

URPL i EMA

Do dnia 20.02.2017 r. na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa eltrombopagu.

FDA

Do dnia 20.02.2017 r. na stronie internetowej FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania ELT w populacji pediatrycznej. Odnaleziono natomiast ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania ELT u pacjentów dorosłych, które wskazuje na ryzyko wystąpienia: zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zmian w szpiku kostnym (włóknienia), a także hepatotoksyczności manifestującej się m.in. zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych lub u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C – ryzykiem dekompensacji wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu z interferonem oraz rybawiryną.

Kolejne ostrzeżenie z zakresu bezpieczeństwa stosowania ELT dotyczyło ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów dorosłych z małopłytkowością w przebiegu przewlekłych chorób wątroby o różnej etiologii. Podkreślono, że ELT nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

4.3. Komentarz Agencji

W toku przeszukiwań medycznych baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych przeglądów systematycznych, natomiast zostały odnalezione dwa opracowania wtórne będące raportami: 1 opracowanie na potrzeby decyzji agencji FDA - raport NDA (ang. *New Drug Application*) oraz 1 raport agencji NIH (ang. *National Institute for Health Research*). W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jeden przegląd systematyczny Elgebalu 2016 zawierający metaanalizę randomizowanych badań oceniających tolerancję i skuteczność eltrombopagu w leczeniu ciTP w populacji dorosłych i dzieci.

Raport NDA

W raporcie dokonano zestawienia danych z badań PETIT i PETIT2. Pomimo ograniczeń wynikających z różnic metodologicznych badań wynikających min. z różnych czasów trwania fazy randomizowanej, czy definicji pierwszorzędnego punktu końcowego dokonano wspólnej analizy biorąc pod uwagę populację ITT z obu prób (łącznie 159 pacjentów, w tym 67 pacjentów badania PETIT oraz 92 chorych z badania PETIT2). Zagregowano dane dla podobnie definiowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w czasie pierwszych 6 tygodni trwania randomizowanej fazy badań, odsetka pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w czasie fazy randomizowanej, zastosowanie doraźnej terapii ratunkowej, występowanie krwawień. Agregacja wyników obu badań wskazała na istotną statystycznie skuteczność kliniczną ELT w m.in. zwiększeniu liczby płytek krwi w określonym okresie leczenia, zmniejszeniu częstości krwawień, a także redukcją konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej, w tym transfuzji płytek krwi u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa ELT podawanego pacjentom pediatrycznym.

Raport NIHR 2014

W publikacji zostały przedstawione wstępne wyniki badań PETIT i PETIT2 (raport ukazał się przed opublikowaniem badań w postaci pełnotekstowych artykułów) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ELT stosowanego w populacji pacjentów pediatrycznych, które przedstawiono w postaci tabelarycznej bez agregacji danych, jedynie w celu informacyjnym. W raporcie zaznaczono, że ma on charakter informacyjny/poglądowy i nie jest to ostateczne stanowisko dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu.

Elgebal 2016

Publikacja przedstawia przegląd systematyczny baz danych (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central) w wyniku, którego odnaleziono 6 publikacji opisujących randomizowane badania oceniające skuteczność ELT w populacji pacjentów dorosłych i dzieci. W wyniku porównania skuteczności ELT w populacji dorosłych vs dzieci nie odnaleziono istotnych statystycznie różnic w żadnym analizowanym punkcie końcowym oprócz redukcji krwawień (RR: 0,83 vs 0,51; P=0,008). Eltrombopag jest dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem zarówno u dorosłych jak i u dzieci chorych na cITP.

Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:

„Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych można wnioskować, że eltrombopag wykazuje dużą skuteczność w terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej poprzez istotne statystycznie zwiększenie względem stosowania placebo szansy osiągnięcia płytkowej odpowiedzi na leczenie, redukcji częstości występowania krwawień, jak i zmniejszenie konieczności zastosowania doraźnej terapii ratunkowej u pacjentów pediatrycznych, u których dotychczasowe standardowe leczenie było nieskuteczne. Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a obserwowane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.”

Podsumowanie Analityków AOTMiT:

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania z randomizacją porównujące ELT + SoC z PLC + SoC (PETIT i PETIT2). Z powodu ograniczonej ilości badań wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje z dwóch badań retrospektywnych (Ramawamy 2014, Grainger 2014) gdzie komparator nie spełniał kryteriów włączenia oraz jednego badania RCT w którym dawka ELT była niezgodna z ChPL Revolade oraz wnioskowanym programem lekowym.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna 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. Według aktualnych wytycznych dotyczących terminologii ITP wyróżnia się 3 postacie związane z czasem utrzymywania się małopłytkowości: nowo-rozpoznana ITP utrzymująca się małopłytkowość do 3 miesiąca od rozpoznania, małopłytkowość występująca od 3 miesiąca do 12 miesiąca stanowi postać przetrwałą, natomiast o przewlekłej ITP będącej podstawą niniejszego wniosku według obowiązujących wytycznych możemy mówić, gdy małopłytkowość utrzymuje się ponad 12 miesięcy od momentu rozpoznania choroby.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

W ramach analizy klinicznej jakość życia pacjentów oceniono jedynie w badaniu PETIT za pomocą kwestionariusza KIT w fazie randomizowanej. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w tym punkcie końcowym pomiędzy pacjentami w grupach interwencji a pacjentami w grupach kontrolnych. Należy jednak dodać, że oceniana w badaniu PETIT jakość życia w ramach drugorzędowego punktu końcowego nie obejmowała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (15/22 w ramieniu PLC i 20/45 w ramieniu ELT).

W dwóch analizowanych próbach zaobserwowano w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, który stanowił odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie przewagą technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora.

W badaniu PETIT istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami raportowano na korzyść ELT w zakresie odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej (**OR=4,31 95% CI (1,39; 13,24), p=0,011**). We wszystkich kohortach wiekowych, poza pacjentami w wieku 1-5 lat (ELT – 60%, PLC – 80%), uzyskano większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie ELT w porównaniu do PLC, jednak znamiennej statystycznie różnicę uzyskano jedynie w przypadku kohorty pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (**RR=11,76 95% CI (2,18; 63,40), p<0,05**). W badaniu PETIT odnotowano również istotnie statystycznie większy korzystny efekt w grupie pacjentów stosujących ELT vs. PLC w zakresie: większej liczby pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na

leczenie (**OR=5,84 95% CI: (1,18; 28,9), p=0,0017**), zmniejszenia zapotrzebowania na terapię ratunkową (**OR=0,1 95% CI: (0,04;0,49), p=0,002**) oraz redukcji krwawień (**RR=0,38 95% CI: (0,23; 0,61), p<0,05**).

W badaniu PETIT2 odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przez 6 tyg. lub więcej w okresie 5-12 tyg. fazy randomizowanej był znacząco większy w grupie ELT niż PLC, wynik w populacji ogólnej był istotny statystycznie i wyniósł **OR=18,0 95% CI (2,3; 140,9), p=0,0004**. W poszczególnych kohortach podobnie jak w badaniu PETIT większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź w grupie interwencji, istotną statystycznie różnicę uzyskano tylko dla kohorty 6-11 lat (**RR=7,66 95% CI (1,78; 32,99), p<0,05**). W próbie odnotowano również różnice na korzyść ELT które były znamienne statystycznie w następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie w czasie od 1-12 tyg. (**OR=11,7 95% CI: (4,0; 34,5), p=0,0001**), odpowiedź na leczenie w okresie 1-6 tyg. (**OR= 8,3 95% CI: (2,7; 25,1), p=0,00018**), utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie 12 tyg. (**OR= 25,3 95% CI: (8,2; 78,7), p<0,0001**) oraz zapotrzebowanie na terapię ratunkową (pacjenci ogółem) (**OR=0,44 95% CI: (0,2; 0,9), p=0,032**). W przypadku redukcji krwawień nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, pomimo to zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których krwawienia ustąpiły po 12 tygodniach stosowania terapii ELT w porównaniu do wartości wyjściowych (wyjściowo: 71% vs po 12 tyg.: 37%) natomiast w grupie PLC spadek ten był mniejszy (wyjściowo: 69% vs 12 tyg.: 55%).

Fazy open-label badań PETIT i PETIT2 rozpoczęły się po zakończeniu faz randomizowanych w obu przypadkach trwały 24 tyg., gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali ELT. W trakcie fazy otwartej w badaniach PETIT i PETIT2 około 80% pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie. W badaniu PETIT2 określono również: średnią (SD) skumulowanych tygodni z odpowiedzią na leczenie w czasie od 4 do 24 tyg. fazy otwartej która wyniosła: 10,7 (7,7) tygodni; średnią (SD) najdłużej utrzymującej się ciągłej odpowiedzi na leczenie w okresie 1-24 tyg. fazy otwartej równej: 8,5 (7,7) tygodni. Zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe w obu badaniach uplasowało się w zakresie od 13% do 24% wszystkich pacjentów.

Należy zwrócić uwagę na główne ograniczenia powyżej opisanych badań takie jak brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, w którymkolwiek badaniu włączonym do analizy klinicznej oraz fakt, że w badaniu PETIT2 nie oceniano jakości życia a ocena jakości życia w badaniu PETIT stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, dodatkowo ocena ta nie obejmowała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (15/22 w ramieniu PLC i 20/45 w ramieniu ELT). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach PETIT i PETIT 2 uwzględniono surogatowy punkt końcowy – liczba płytek krwi. Ocena krwawień stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i zgodnie z uwagami autorów AKL wnioskodawcy zastosowana skala WHO, nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP. Warto również zauważyć, że badanie PETIT włączało pacjentów z ITP trwającą powyżej 6 miesięcy, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem przewlekłej ITP która wg obecnie obowiązujących definicji utrzymuje się ponad 12 miesięcy. Dodatkowo niska liczebność włączonych do badań PETIT i PETIT2 pacjentów, odpowiednio 67 i 92 pacjentów, szczególnie w grupie stosującej placebo, odpowiednio w PETIT i PETIT2 22 osoby i 29 osób oraz mała liczebność badanych pacjentów w wieku 1-5 lat (odpowiednio 15 i 20 pacjentów) stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Ważnym ograniczeniem jest również brak danych długookresowych odnośnie stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz brak danych odnośnie optymalnego czasu terapii i stanu pacjentów po zakończeniu terapii ELT

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania eltrombopagu na podstawie ChPL Revolade odnoszą się szczególnie do incydentów zakrzepowo-zatorowych, krwawień po przerwaniu stosowania eltrombopagu, wytwarzania retikuliny w szpiku kostnym i związanego z tym ryzyka zwłóknienia szpiku kostnego, zmian w oku czy utraty odpowiedzi na eltrombopag. Należy podkreślić, że wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniach PETIT i PETIT2 nie odnoszą się w szczególności do wymienionych powyżej zagadnień.

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania PETIT jako najczęstsze AE podczas stosowania ELT w fazie randomizowanej i fazy open-label raportują: bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. W fazie randomizowanej badania PETIT przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ELT w porównaniu do PLC wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których występowały wymioty (**RR=0,32 95% CI:(0,11; 0,95)**). W przypadku innych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu PETIT2 najczęściej w grupie ELT występowały: zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zapalenia błon śluzowych nosa oraz katar. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELT i PLC w występowaniu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Parametry oceniające prawidłowe funkcjonowanie wątroby były kontrolowane jedynie w badaniu PETIT2 gdzie wykazano: podczas fazy randomizowanej u 5 (8%) z 63 pacjentów otrzymujących ELT trzykrotne lub większe

przekroczenie górnej granicy normy dla aktywności aminotransferazy alaninowej, co było przyczyną wykluczenia z badania u 2 pacjentów, natomiast w przypadku 2 z 3 pozostałych pacjentów problem ten został rozwiązany bez przerywania leczenia ELT, pozostały pacjent nie wziął udziału w fazie otwartej badania. W fazie otwartej 6 (7%) z 87 pacjentów wykazywało trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej, co w 3 przypadkach skutkowało spełnieniem kryteriów wykluczenia z badania i przerwaniem leczenia.

Badania PETIT i PETIT2 nie oceniały ryzyka związanego z zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi, wystąpieniem nowotworu czy zwłóknieniem szpiku związanego z zastosowaniem ELT w populacji pacjentów pediatrycznych, pomimo przesłanek z poprzednich badań klinicznych z użyciem ELT w populacji osób dorosłych. W dyskusji zawartej w publikacji opisującej badanie PETIT jedynie zaznaczono, że nie raportowano przypadków nowotworów i zakrzepicy w obu badaniach PETIT, a długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii ELT u dzieci jest prowadzona. Stan szpiku kostnego (w celu wykrycia ewentualnych zwłóknień) nie był monitorowany w badaniu PETIT, decyzję braku kontroli szpiku uzasadniono małym ryzykiem wystąpienia zwłóknień co wg. autorów badania poparte jest wynikami badań z użyciem antagonistów receptora trombopoetyny, w których wykazano niskie ryzyko postępujących zwłóknień nawet podczas 2-5 letniego leczenia w populacji dorosłych, oraz jednym badaniem retrospektywnym (Ghanima 2014) z udziałem 16 dzieci, w którym po leczeniu antagonistami receptora trombopoetyny raportowano niski stopień zwłóknienia szpiku. W próbie klinicznej PETIT2 również nie oceniano stanu szpiku kostnego pacjentów. Wystąpienie lub pogorszenie zaćmy podczas stosowania ELT, które jest także jednym z potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ELT, nie zostało objęte kontrolą w badaniu PETIT, stwierdzono jedynie brak przypadków pogorszenia zaćmy. Natomiast w badaniu PETIT2 powołana komisja do oceny zdarzeń ocznych rozpoznała jeden nowy przypadek zaćmy (n=1) oraz progresję zaćmy (n=1).

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania ELT w populacji pediatrycznej jednak odnaleziono ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania ELT u pacjentów dorosłych, które wskazuje na ryzyko wystąpienia: zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zmian w szpiku kostnym (zwłóknienia), a także hepatotoksyczności manifestującej się m.in. zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych lub u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C – ryzykiem dekompensacji wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu z interferonem oraz rybawiryną. Kolejne ostrzeżenie z zakresu bezpieczeństwa stosowania ELT dotyczyło ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów dorosłych z małopłytkowością w przebiegu przewlekłych chorób wątroby o różnej etiologii. Podkreślono, że ELT nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

Dodatkowo warto zauważyć, że autorzy publikacji Depre 2017 zalecają uważne monitorowanie pacjentów leczonych antagonistami receptora trombopoetyny, ponieważ zauważono dotychczas nieraportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (również romiplostymu). Podkreślono konieczność pozyskania kolejnych danych w celu uniknięcia działań niepożądanych, które mogą być omylnie przypisane innym przyczynom.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Populacja

Populację uwzględnioną w analizie stanowią pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (clTP), w wieku poniżej 18. roku życia, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić, że w niniejszej analizie, ze względu na brak danych dla populacji pediatrycznej, w dużej mierze wykorzystano dane dotyczące populacji dorosłych pacjentów, m. in. częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji, częstotliwość leczenia ratunkowego, ryzyko zgonu związanego z krwawieniem wymagającym hospitalizacji.

Również część danych wykorzystanych w niniejszej analizie odnosi się nie do pacjentów z przewlekłą małopłytkowością (trwającą powyżej 12 miesięcy), lecz do pacjentów z małopłytkowością trwającą powyżej 6-ciu miesięcy.

Interwencja

Eltrombopag – zalecana dawka początkowa ELT wynosi: 50 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Dawkę modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta, celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać poziom płytek ≥ 50 mld/l. Nie należy przekraczać dawki 75 mg/d.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano informacje na temat dawkowania pochodzące z badania PETIT2 (tego samego źródła, co informacje dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii). Średnia, ważona liczba pacjentów w grupach wiekowych, dawka ELT wyniosła około 1,4032 mg na kg masy ciała pacjenta, co przy średniej masie ciała uczestników badania PETIT2 na poziomie 41,0 kg pozwala oszacować średnią dawkę dobową na poziomie 57,53 mg.

Uwzględniono stosowanie ELT w skojarzeniu ze standardową opieką (SoC) na którą składają się:

- leczenie wdrażane w sytuacji wystąpienia krwawień wymagających lub niewymagających hospitalizacji (przetaczanie płytek/koncentratów krwi, podawanie immunoglobulin dożylnie, podawanie sterydów dożylnie, kontynuacja leczenia sterydami po wyjściu ze szpitala),
- leczenie ratunkowe wdrażane w sytuacjach klinicznych wymagających natychmiastowej interwencji (podawanie immunoglobulin dożylnych, podawanie sterydów dożylnych).

Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej analizie w związku ze stosowaniem ELT zmniejsza się konieczność stosowania SoC.

Komparator

Ze względu na brak refundowanych technologii lekowych przeprowadzono porównanie ELT z placebo (ELT+SoC vs PLC+SoC).

Opieka standardowa (SoC) – immunoglobuliny podawane dożylnie, kortykosteroidy podawane dożylnie i/lub ogólnie, cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu (dozwolone również w badaniu PETIT2).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – porównanie ELT+SoC vs PLC+SoC.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Uwzględniono horyzont czasowy, który odzwierciedla osiągnięcie przez pacjenta 18 r. ż. (około 8,6 roku – 112 4-tygodniowych cykli).

Komentarz analityka AOTMiT:

Analiza przeprowadzona została w horyzoncie czasowym, który zapewnia, że średni pacjent uwzględniony w modelu osiągnie wiek 18 lat. Należy podkreślić, że zapisy proponowanego programu lekowego umożliwiają kontynuację leczenia powyżej 18 roku życia. Możliwość taką uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Dyskontowanie

Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt eltrombopagu,
- koszt realizacji proponowanego programu lekowego, na który składają się koszty diagnostyki i koszty pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu,
- koszt opieki uwzględniającej rutynowe konsultacje z lekarzem prowadzącym terapię w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i świadczenia diagnostyczne,
- koszt standardowej opieki uwzględniający leczenie wdrażane w sytuacji występowania niekorzystnych zdarzeń (krwawienia, redukcja liczby płytek krwi, skaza krwotoczna) i uwzględniający koszt pobytu pacjenta w szpitalu (jeżeli wymagany), koszt procedur szpitalnych związanych z podawaniem immunoglobulin (jeżeli stosowane), koszt leczenia farmakologicznego w warunkach ambulatoryjnych i dodatkowych świadczeń opieki specjalistycznej,
- koszt farmakoterapii w ramach standardowej opieki (tylko w analizie wrażliwości).

Uwzględniono proponowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [redacted] PLN za opakowanie zawierające 28 jednostek po 50 mg ELT oraz [redacted] PLN za opakowanie zawierające 28 jednostek po 25 mg ELT. Uwzględniono proponowany instrument podziału ryzyka (RSS) [redacted]

[redacted] Lek ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania, bezpłatnie dla pacjenta.

Model

Na potrzeby niniejszej analizy, w programie MS Excel stworzono model uwzględniający trzy główne stany zdrowia:

- „Leczenie” uwzględniający stany kliniczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji,
- „Opieka standardowa” uwzględniający stany kliniczne związane z kolejnymi rzutami leczenia, które w związku z brakiem dostępnych opcji terapeutycznych opierają się wyłącznie na standardowej opiece,

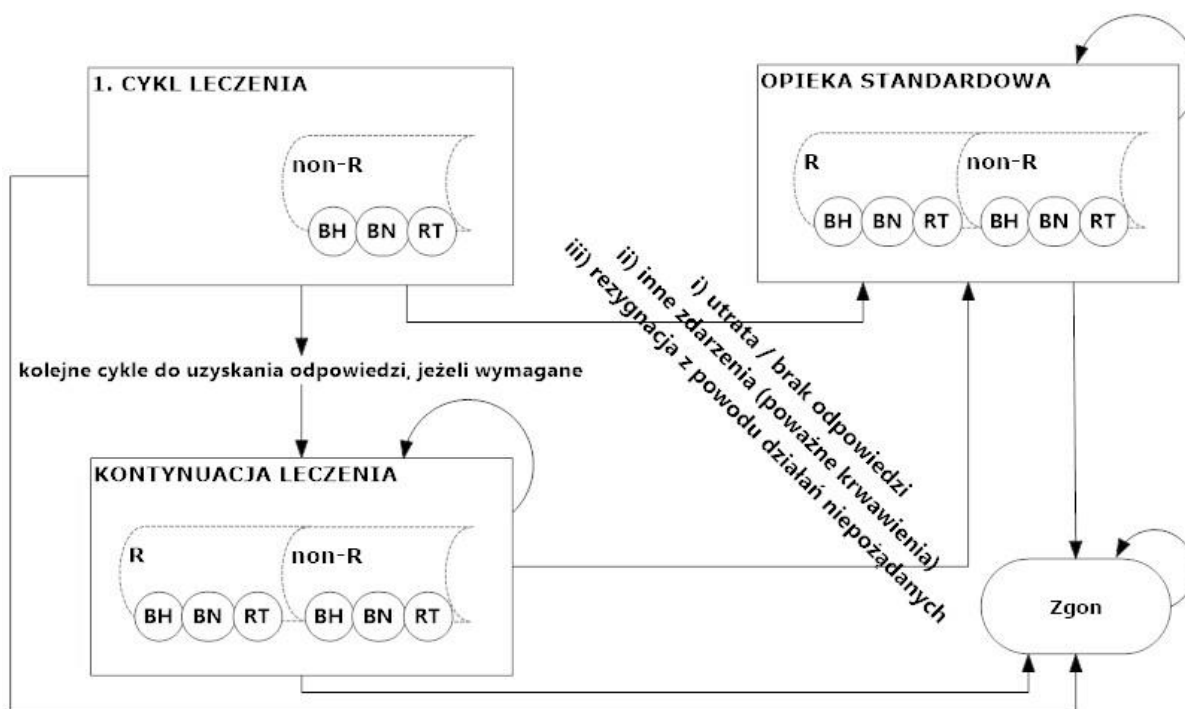
- „Zgon” – stan absorpcyjny uwzględniający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

Zbiór stanów „Leczenie” podzielono dodatkowo na podzbiory określające obecność dodatkowego efektu porównywanych interwencji. W ramach analizy podstawowej, zakładającej pojawienie się efektu stosowania wszystkich porównywanych interwencji po 1. cyklu, podzbiory zostały zdefiniowane jako „1. cykl leczenia” i „Kontynuacja leczenia”.

W zbiorach „Kontynuacja leczenia” i „Opieka standardowa” stany zdrowia zostały zagregowane w związku z odpowiedzią płytkową na: stan „R” (odpowiedź płytkowa) i stan „non-R” (brak odpowiedzi płytkowej). Zbiór „1. cykl leczenia” uwzględniał wyłącznie stany „non-R”.

Wewnątrz stanów „R” i „non-R” pacjent mógł doznać: krwawienia wymagającego hospitalizacji (stany „BH”), krwawienia niewymagającego hospitalizacji („BN”) lub konieczności zastosowania leczenia ratunkowego („RT”). Pacjent mógł również nie doznać żadnego z w/w efektów niepożądanych pozostając w stanie „Brak zdarzeń”.

Strukturę modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Uproszczona struktura modelu Markowa.

Wszyscy pacjenci wprowadzani są do modelu poprzez stan „Brak zdarzeń” należący do stanu „non-R” zbioru „1. cykl leczenia”, gdzie otrzymują: ELT lub placebo (w skojarzeniu ze standardową opieką).

W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać epizodów krwawienia lub konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, przechodząc do stanów „BH”, „BN” lub „RT”, mogą również umrzeć przechodząc do stanu „Zgon” lub zakończyć leczenie z powodu braku odpowiedzi, wystąpienia działań niepożądanych, czy spełnienia innych zdefiniowanych kryteriów dyskontynuacji (np. „BH”), przechodząc do stanu „Opieka standardowa”, któremu przypisana jest skuteczność placebo. Ze stanu „Opieka standardowa” mogą przejść do stanu absorbującego „Zgon”.

Model zakłada 28-dniowe (4-tygodniowe) cykle, ze względu na krótki cykl model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Struktura modelu pozwala uchwycić wszystkie potencjalne korzyści kliniczne stosowania porównywanych interwencji, tj. obecności odpowiedzi na leczenie i skorelowanych z nią efektów pod postacią: niższej częstotliwości zdarzeń niepożądanych (krwawienia, zgonu z powodu wystąpienia krwawienia, leczenia ratunkowego) i wyższej jakości życia.

Model uwzględnia 4 kluczowe aspekty związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji: przeżycie kohorty chorych, ich jakość życia, koszt opieki nad pacjentami i wysokość zużycia porównywanych interwencji. Wszystkie wspomniane aspekty związane są z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (odpowiedź płytkowa), a więc efektem stosowania porównywanych technologii.

Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność związaną z parametrami wykorzystanymi na potrzeby modelu ekonomicznego autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną (jedno- oraz wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (nie uwzględniono możliwości istnienia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa badanych parametrów). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości parametrów.

Tabela 23. Parametry testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości

Nr	Parametr / założenie	Wartość parametru
SA 01	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej	Maksymalny horyzont techniczny, kontynuacja ELT po 18 r.ż.
SA 02		Maksymalny horyzont techniczny, brak kontynuacji ELT po 18 r.ż.
SA 03		48 tyg. (PETIT2)
SA 04	Stopy dyskontowe:	5% koszty, 5% efekty
SA 05		0% koszty, 0% efekty
SA 06		5% koszty, 0% efekty
SA 07	Zmiana masy ciała względem populacji ogólnej	95% LCI
SA 08		95% UCI
SA 09	Średni wiek, odsetek kobiet na podstawie opinii ekspertów	
SA 10	Średni wiek	95% LCI
SA 11		95% UCI
SA 12	Odsetek kobiet	95% LCI
SA 13		95% UCI
SA 14	Różne dawkowanie ELT w grupach wieku	
SA 15	Dawka dobową ELT	min
SA 16		max
SA 17	Cyklosporyna w ramach SoC	
SA 18	Kontynuacja ELT u wszystkich (brak odpowiedzi, poważne krwawienia, działania niepożądane)	
SA 19	Wykluczenie kontynuacji ELT z powodu konieczności zastosowania terapii ratunkowej	
SA 20	Brak wykluczenia po krwawieniu wymagającym hospitalizacji	
SA 21	Wykluczenie wszystkich pacjentów po osiągnięciu wieku 18 lat	
SA 22	Prawdopodobieństwo kontynuacji ELT	95% LCI
SA 23		95% UCI
SA 24		na poziomie trwałej odpowiedzi
SA 25	Prawdopodobieństwo kontynuacji SoC	95% LCI
SA 26		95% UCI
SA 27	Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi w grupie placebo	95% LCI
SA 28		95% UCI
SA 29	Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi w grupie ELT	95% LCI
SA 30		95% UCI
SA 31	Prawdopodobieństwo rezygnacji z ELT z powodu działań niepożądanych	95% LCI
SA 32		95% UCI
SA 33	Utrata odpowiedzi na ELT na poziomie 1% w cyklu	
SA 34	Częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji	Cummins 2012
SA 35		95% LCI
SA 36		95% UCI
SA 37	Częstotliwość występowania krwawień wymagających hospitalizacji	Cummins 2012
SA 38		Cummins 2012
SA 39		95% LCI
SA 40		95% UCI
SA 41		Cummins 2012
SA 42	Częstotliwość występowania konieczności stosowania leczenia ratunkowego	95% LCI

Nr	Parametr / założenie	Wartość parametru
SA 43		95% UCI
SA 44	Częstotliwość krwawień i terapii ratunkowych skalibrowana względem wyników PETIT2	
SA 45	Wpływ ITP na przeżycie na podstawie wyników Portielje 2001 (względna śmiertelność) w miejsce CFR dla krwawień	
SA 46	Wpływ ITP na przeżycie na podstawie wyników Portielje 2001 (względna śmiertelność) w miejsce CFR dla krwawień; RR dla pacjentów bez odpowiedzi płytkowej = 4,2	
SA 47	Dwukrotny wzrost ryzyka krwawień wśród pacjentów po niepowodzeniu porównywanymi interwencjami	
SA 48	Wagi użyteczności	Szende 2010
SA 49		95% LCI
SA 50		95% UCI
SA 51	Brak wpływu leczenia ratunkowego na jakość życia	
SA 52	Koszt punktu za świadczenia AOS	8,00 PLN
SA 53		12,00 PLN
SA 54	Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, w cyklu	95% LCI
SA 55		95% UCI
SA 56	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 57		95% UCI
SA 58	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji, element niezależny od m.c.	95% LCI
SA 59		95% UCI
SA 60	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 61		95% UCI
SA 62	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji, element niezależny od m.c.	95% LCI
SA 63		95% UCI
SA 64	Koszt leczenia ratunkowego, element na kg masy ciała	95% LCI
SA 65		95% UCI
SA 66	Koszt leczenia ratunkowego na poziomie kosztu podawania sterydów IV	
SA 67	Koszt podawania/ wydawania ELT w programie	tylko 5.08.07.0000002
SA 68		tylko 5.08.07.0000004
SA 69	Koszt realizacji programu	-100%
SA 70		+100%

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Najważniejsze ograniczenia dotyczyły braku źródeł informacji na temat przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji i możliwości przełożenia wyników badań klinicznych na koszty, długość życia i/lub wagi użyteczności. Brak odpowiednich danych wymusił wykorzystanie źródeł informacji odnoszących się do populacji chorych tylko o zbliżonej charakterystyce do ocenianej (dorosłych chorych, chorych z innej populacji niż polska i/lub chorych również z przewlekającą ITP).

Powyższe wynika z charakteru rozważanego problemu decyzyjnego, który uwzględnia stosowanie leku stanowiącego jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów pediatrycznych cierpiących na rzadką chorobę.

Wymagana przy ocenie jednostki chorobowej indywidualizacja leczenia również powoduje, że jakiegokolwiek modelowanie będzie obciążone dodatkową niepewnością.

Przy ocenie parametrów skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wykorzystano wyłącznie opublikowane informacje, których wykorzystanie ze względu na sposób ich przedstawiania wymusiło przyjęcie pewnych założeń faworyzujących interwencje o niższej skuteczności.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej wyszczególniono założenia wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej:

- opierając się na wynikach przeglądu systematycznego wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad placebo, przeprowadzono pełną analizę kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej z SoC z samą SoC;

- składniki SoC: leczenie wdrażane w sytuacji wystąpienia krwawień, skazy krwotocznej i/lub spadku liczby płytek (leczenie ratunkowe i leczenie krwawień); w analizie podstawowej nie uwzględniono długotrwałej farmakoterapii w ramach SoC (w analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia cyklosporyny);
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej – od włączenia do programu do ukończenia 18. roku życia (w analizie podstawowej – około 8,6 lat);
- dawkowanie ELT ustalono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, średnia dawka dobową – 57,53 mg;
- ustalono możliwość pojawienia się efektu stosowania leczenia po zakończeniu jednego, 4-tygodniowego cyklu;
- uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia ELT w programie: brak odpowiedzi definiowany jako brak co najmniej jednego pomiaru liczby płytek >50 mld/l w okresie 4 tygodni, rezygnacja z powodu działań niepożądanych lub poważne krwawienia wymagające hospitalizacji pacjenta;
- uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia ELT nawet przy braku trwałej odpowiedzi płytkowej, zgodnie z zapisami programu lekowego – określono, że wśród kontynuujących leczenie ELT będą zarówno pacjenci z odpowiedzią płytkową (≥ 50 mld/l) jak i pacjenci, u których sporadycznie mogą wystąpić niższe wartości – wazono efekt ELT z uwzględnieniem tego aspektu (konserwatywne podejście niwelujące ograniczenia innych modeli – aspekt, na który uwagę zwrócili eksperci z ERG oceniający model dla NICE);
- charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie: charakterystyki pacjentów włączonych do badania PETIT2, danych dotyczących zależnej od wieku i płci masy ciała przeciętnego Polaka oraz wyników badania kwestionariuszowego w zakresie zmiany masy ciała analizowanych pacjentów względem populacji generalnej (wyniki obliczeń pozytywnie zweryfikowano w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania PETIT2);
- skuteczność porównywanych interwencji określono na podstawie zidentyfikowanych badań klinicznych, uwzględniając ich punkty końcowe najlepiej obrazujące przebieg leczenia w Polsce;
- uwzględniono dwa typy odpowiedzi na leczenie: umożliwiającą kontynuację stosowania ELT lub placebo (co najmniej 1 pomiar wskazujący na liczbę płytek ≥ 50 mld/l w okresie 4 tygodni) i trwałą interpretowaną jako stała odpowiedź płytkowa w cyklu (wszystkie pomiary wskazujące na liczbę płytek ≥ 50 mld/l);
- uwzględniono zależne od odpowiedzi płytkowej prawdopodobieństwa występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych, modelując wpływ odpowiedzi płytkowej na:
 - liczbę krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji skandynawskich dzieci z cITP i ITP trwającą między 6 a 12 miesiącami),
 - liczbę krwawień niewymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP),
 - liczbę terapii ratunkowych (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP),
 - ryzyko zgonu z powodu krwawień wymagających hospitalizacji (dane z populacji dorosłych pacjentów z cITP);
- uwzględniono wpływ wystąpienia odpowiedzi płytkowej, krwawienia i leczenia ratunkowego na jakość życia na podstawie opublikowanych danych;
- w opracowaniu nie uwzględniono działań niepożądanych porównywanych interwencji z uwagi na brak istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ELT a placebo;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie;
- koszt ELT ustalono na podstawie proponowanych przez wnioskodawcę cen, uwzględniono proponowany RSS;
- koszt realizacji proponowanego programu: wysokość rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym ustalono na podstawie analizy badań wskazanych w proponowanym programie lekowym, założono, że w pierwszym cyklu leczenia (okres oceny odpowiedzi i ustalenia skutecznej dawki) pacjenci z analizowanej populacji odbywać będą 4 pobyty w szpitalu w odstępie tygodniowym, w kolejnych cyklach – jeden na 4 tygodnie;
- charakter i koszt opieki standardowej został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe, wraz ze źródłami, wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Zestawienie parametrów wykorzystanych na potrzeby niniejszej analizy

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont analizy i długość cyklu	112 cykli 4-tygodniowych (do 18. r.ż.)	Założenie
Roczna stopa dyskontowa dla efektów i kosztów	3,5% i 5%	Wytyczne AOTMiT

Parametr	Wartość			Źródło
Próg opłacalności	130 002 PLN			Dane GUS
Względna zmiana masy ciała pacjentów w odniesieniu do populacji generalnej	■			Badanie kwestionariuszowe
Zależna od wieku i płci masa ciała osób z populacji generalnej Polski	Dolna granica wieku	Mężczyzna	Kobieta	Dane GUS Błąd! Nie ożna odnaleźć źródła odwołania. , badanie Estymator 2006
	0	7,48 kg	7,08 kg	
	1	12,18 kg	11,78 kg	
	2	14,72 kg	13,76 kg	
	3	17,03 kg	16,63 kg	
	4	18,79 kg	18,22 kg	
	5	21,41 kg	21,03 kg	
	6	24,51 kg	23,64 kg	
	7	27,14 kg	26,35 kg	
	8	31,91 kg	28,41 kg	
	9	34,78 kg	33,51 kg	
	10	37,40 kg	37,01 kg	
	11	41,86 kg	40,59 kg	
	12	47,82 kg	45,12 kg	
	13	52,13 kg	50,46 kg	
	14	58,57 kg	53,49 kg	
	15	67,33 kg	55,65 kg	
18	76,10 kg	57,82 kg		
31	79,72 kg	64,23 kg		
41	83,10 kg	65,51 kg		
51	80,52 kg	69,78 kg		
61	79,40 kg	67,62 kg		
Średni wiek początkowy	9,4 lat			PETIT2
Odsetek kobiet	47,6%			PETIT2
Dawka ELT	57,53 mg/d			PETIT2
Moment uzyskania efektu ELT i placebo	Po 1 cyklu			Założenie
Dodatkowy schemat SoC	Brak; cyklosporyna w analizie wrażliwości			Badanie kwestionariuszowe, PETIT2; AWA dla Revolade - AOTM-DS-433-11/2012
Kryteria dyskontynuacji ELT	Brak odpowiedzi na leczenie; poważne krwawienia, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, ukończenie 18. roku życia			Założenie
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie		ELT	Placebo	PETIT2
	Liczba płytek 50 mld/l przy co najmniej 1 pomiarze w cyklu	45,4%	10,3%	
Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych				PETIT2
	Trwała odpowiedź na leczenie	39,7%	3,4%	
Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia ELT z powodu działań niepożądanych	0,86% na cykl			PETIT2
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi	0% na cykl			Założenie
Zależna od odpowiedzi płytkowej częstotliwość występowania niekorzystnych zdarzeń w cyklu	Zdarzenie	≥50 mld/l	<50 mld/l	Rosthøj 2012, Cummins 2012
	Krwawienia niewymagające hospitalizacji	0,025	0,197	
	Krwawienia wymagające hospitalizacji	0,000	0,028	
	Leczenie ratunkowe	0,013	0,132	
CFR zgonu z powodu poważnych	2,5%	4,4%		

Parametr	Wartość		Źródło	
	krwawień			
Wagi użyteczności	Stan	Waga	Iskedjian 2012	
	Odpowiedź na leczenie, brak krwawień	0,633		
	Odpowiedź na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,620		
	Brak odpowiedzi na leczenie, brak krwawień	0,588		
	Brak odpowiedzi na leczenie, krwawienie niewymagające hospitalizacji	0,545		
	Leczenie ratunkowe	0,588		
	Krwawienia poważne (wymagające hospitalizacji)	0,476		
Cena zbytu netto Revolade i RSS	<div style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100px; height: 1em;"></div> PLN (opakowanie 28 tabl. po 50 mg ELT); <div style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100px; height: 1em;"></div> PLN (opakowanie 28 tabl. po 25 mg ELT). RSS – <div style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100px; height: 1em;"></div>		Wnioskodawca	
Pozostałe kategorie kosztu		NFZ	Pacjent	Badanie kwestionariuszowe, założenia
	Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, w cyklu	1 788,76 PLN	0,00 PLN	
	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji (na kg m. c.)	443,34 PLN	0,62 PLN	
	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji (niezależnie od m. c.)	4 740,45 PLN	22,55 PLN	
	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji (na kg m. c.)	0,16 PLN	0,32 PLN	
	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji (niezależnie od m. c.)	661,19 PLN	49,08 PLN	
	Koszt leczenia ratunkowego (na kg m. c.)	195,00 PLN	0,00 PLN	
	Koszt leczenia ratunkowego (niezależnie od m. c.)	1 820,00 PLN	0,00 PLN	
	Koszt realizacji programu w 1. cyklu	1 282,65 PLN	0,00 PLN	
	Koszt realizacji programu w kolejnych cyklach	346,65 PLN	0,00 PLN	
Koszt dodatkowych elementów SoC , na kg m.c. w cyklu	0,00 PLN	0,00 PLN		

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – porównanie ELT+SoC vs PLC+SoC

Tabela 25. Wyniki CUA dla porównania ELT+SoC vs PLC+SoC

Punkty końcowe		ELT + SoC	(SoC)	Różnica		
Efekty zdrowotne	Lata życia, LY	7,121	7,008	0,113		
	Lata życia skorygowane o jakość, QALY	4,221	4,067	0,154		
Koszty [PLN]	Koszt stosowania ELT					
	Koszt realizacji programu lekowego	Perspektywa NFZ				
		Perspektywa pacjenta				
	Koszt opieki (wizyty, diagnostyka, hospitalizacje)	Perspektywa NFZ				
		Perspektywa pacjenta				
	Koszt leczenia krwawień wymagających hospitalizacji	Perspektywa NFZ				
		Perspektywa pacjenta				
	Koszt leczenia krwawień niewymagających hospitalizacji	Perspektywa NFZ				
		Perspektywa pacjenta				
	Koszt leczenia ratunkowego	Perspektywa NFZ				
		Perspektywa pacjenta				
	Koszt całkowity z wybranej perspektywy		Perspektywa NFZ	606 944,38 /	367 976,90	238 967,48 /
			Perspektywa wspólna	607 914,12 /	369 181,35	238 732,78 /
	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR [PLN/QALY]		Perspektywa NFZ	1 555 704 /		
Perspektywa wspólna			1 554 176 /			

* - wyniki bez RSS / z RSS

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania ELT+SoC vs PLC+SoC 1 555 704 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [redacted] PLN/QALY z RSS (wartości ICUR z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone, ze względu na mały udział pacjentów w kosztach terapii).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Revolade (eltrombopag), przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 742,88 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 485,76 PLN,
- z perspektywy wspólnej:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 746,34 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 492,69 PLN.

Oszacowane ceny progowe są niższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę, które wynoszą:

- Revolade, 28 tabl. á 25 mg – ████████ PLN,
- Revolade, 28 tabl. á 50 mg – ████████ PLN.

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy AE wnioskodawcy w ramach analizy progowej oszacowali odmienne ceny progowe w zależności od implementacji RSS, co jest błędne. Analitycy Agencji przedstawili powyżej jedynie jedną, poprawną cenę progową dla każdego opakowania wnioskowanego leku.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można wnioskować, że technologia jest kosztowo użyteczna z prawdopodobieństwem wynoszącym 0%.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej. Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce placebo wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności niższym od progu opłacalności z prawdopodobieństwem wynoszącym 0% niezależnie od wariantu analizy. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z lepszymi efektami klinicznymi w odniesieniu do komparatora z prawdopodobieństwem wynoszącym 99,9%.

Przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, wnioskowanie z analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej można uznać za tożsame.

Ze względu na niewielką różnicę efektów oszacowanych na podstawie modelu wnioskodawcy każda zmiana efektywności klinicznej ma duży wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono 70 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości, z czego w żadnym scenariuszu nie zaobserwowano zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej. Niezależnie od perspektywy ekonomicznej, wariantu realizacji RSS, wartości parametrów i przyjętych założeń: stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce placebo wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności wyższym od progu opłacalności – technologia nie jest kosztowo użyteczna.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany ICUR względem analizy podstawowej) mają założenia dotyczące:

- horyzontu czasowego (skrócenie do okresu obserwacji badania PETIT2 i jego fazy przedłużonej – wariant z RSS i bez RSS),
- dawkowania wnioskowanej technologii (wariant z RSS i bez RSS),
- kontynuacji leczenia wnioskowaną technologią u wszystkich pacjentów (wariant z RSS i bez RSS),
- górnej granicy przedziału ufności dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem umożliwiającej kontynuację tego leczenia (wariant z RSS i bez RSS),
- prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi w grupie placebo (wariant z RSS i bez RSS),
- prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi w grupie eltrombopagu (wariant z RSS i bez RSS),

- uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji na temat częstotliwości występowania krwawień wymagających hospitalizacji – dane z **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** (wariant z RSS i bez SS),
- uwzględnienia opcjonalnego źródła informacji na temat częstotliwości leczenia ratunkowego (wariant z RSS i bez RSS),
- uwzględnienia częstotliwość krwawień i terapii ratunkowych skalibrowanych względem wyników PETIT2 (wariant z RSS i bez RSS),
- opcjonalnego zestawu oceny zależnej od ciTP śmiertelności chorych (wariant z RSS i bez RSS),
- uwzględnienia dwukrotnego wzrostu ryzyka krwawień wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia porównywanymi interwencjami **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** (wariant z RSS i bez RSS),
- przyjęcia kosztu leczenia ratunkowego na poziomie kosztu podawania sterydów dożylnie (wariant z RSS i bez RSS).

Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ze względu na brak refundowanych technologii lekowych przeprowadzono porównanie ELT z placebo (ELT+SoC vs placebo+SoC).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza przeprowadzona została w horyzoncie czasowym, który zapewnia, że średni pacjent uwzględniony w modelu osiągnie wiek 18 lat. Należy podkreślić, że zapisy proponowanego programu lekowego umożliwiają kontynuację leczenia powyżej 18 roku życia. Możliwość taką uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe.

Kluczowym ograniczeniem jest brak danych długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem, co stanowi poważne ograniczenie analizy. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na brak danych

dotyczących analizowanej populacji pediatrycznej, co wymusiło bazowanie podczas konstruowania modelu farmakoekonomicznego na danych dotyczących pacjentów dorosłych. Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Najważniejsze ograniczenia dotyczyły braku źródeł informacji na temat przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji i możliwości przełożenia wyników badań klinicznych na koszty, długość życia i/lub wagi użyteczności. Brak odpowiednich danych wymusił wykorzystanie źródeł informacji odnoszących się do populacji chorych tylko o zbliżonej charakterystyce do ocenianej (dorosłych chorych, chorych z innej populacji niż polska i/lub chorych również z przewlekającą ITP) (...).

Wymagana przy ocenianej jednostce chorobowej indywidualizacja leczenia również powoduje, że jakiegokolwiek modelowanie będzie obciążone dodatkową niepewnością.”

Ograniczeniem strukturalnym modelu, które wynika z braku precyzyjnych danych, jest uwzględnienie jedynie dwóch stanów odnośnie liczby płytek krwi – powyżej lub poniżej 50 mld/l. W związku z tym brak jest różnicowania pacjentów z zależności od konkretnej liczby płytek krwi, co ogranicza wiarygodność modelu. Trudno jest precyzyjnie określić wpływ takiego podejścia na wiarygodność oszacowań, jednak w świetle danych z publikacji Rosthøj 2012 można domniemywać niewielki wpływ tego założenia na wiarygodność modelu.

W świetle powyżej przedstawionych ograniczeń należy z ostrożnością interpretować wyniki niniejszej analizy (szczególnie z powodu wykorzystania danych dotyczących populacji dorosłej), gdyż wyniki te obciążone są dużą niepewnością, należy jednak podkreślić, że niepewność ta wynika z braku odpowiednich danych, a nie jest skutkiem błędnych założeń czy struktury modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowym ograniczeniem jest brak danych długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem. Modelowanie opiera się na danych z badania PETIT 2, którego okres obserwacji, w fazie randomizowanej wynosił 13 tygodni, obserwacja w fazie otwartej trwała dodatkowo 24 tygodnie (łącznie okres obserwacji wyniósł więc 37 tygodni). Horyzont czasowy analizy podstawowej wynosi około 448 tygodni, konieczna zatem była ekstrapolacja danych na okres znacznie dłuższy niż okres obserwacji badania PETIT2. Ekstrapolacja danych wpływa na zwiększenie niepewności wyników niniejszej analizy.

Dodatkowo ze względu na brak danych dotyczących ocenianej populacji pacjentów (pacjenci w wieku 1-18 lat z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną) autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali dane odnoszące się do innych grup pacjentów, w dużej mierze wykorzystano dane dotyczące populacji dorosłych pacjentów (m. in. częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji, częstotliwość leczenia ratunkowego, ryzyko zgonu związanego z krwawieniem wymagającym hospitalizacji). Część danych wykorzystanych w niniejszej analizie odnosi się nie do pacjentów z przewlekłą małopłytkowością (trwającą powyżej 12 miesięcy), lecz do pacjentów z małopłytkowością trwającą powyżej 6-ciu miesięcy. Ze względu jednak na brak danych dotyczących się wnioskowanej populacji podejście takie wydaje się uzasadnione, tym nie mniej jednak wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań.

Należy również zwrócić uwagę na główne ograniczenia badań uwzględnionych w analizie klinicznej takie jak brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, w którymkolwiek badaniu włączonym do analizy klinicznej oraz fakt, że w badaniu PETIT2 nie oceniano jakości życia. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PETIT2 uwzględniono surogatowy punkt końcowy – liczba płytek krwi. Ocena krwawień stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i zgodnie z uwagami autorów AKL wnioskodawcy zastosowana skala WHO, nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP. Dodatkowo niska liczebność włączonych do badania PETIT2 pacjentów, szczególnie w grupie stosującej placebo – 29 osób oraz mała liczebność badanych pacjentów w wieku 1-5 lat (20 pacjentów) stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Ważnym ograniczeniem jest również brak danych długookresowych odnośnie stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz brak danych odnośnie optymalnego czasu terapii i stanu pacjentów po zakończeniu terapii ELT.

Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Populację uwzględnioną w analizie stanowią pacjenci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (clTP), w wieku poniżej 18. roku życia, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak danych dla populacji pediatrycznej, w dużej mierze wykorzystano dane dotyczące populacji dorosłych pacjentów oraz pacjentów z małopłytkowością trwającą powyżej 6-ciu miesięcy nie natomiast z przewlekłą małopłytkowością (trwającą powyżej 12 miesięcy).

Ocenianą interwencją stanowi eltrombopag – zalecana dawka początkowa ELT wynosi: 50 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 6-17 lat oraz 25 mg raz na dobę dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego. Dawkę modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta, celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać poziom płytek ≥ 50 mld/l. Nie należy przekraczać dawki 75 mg/d. W ramach niniejszej analizy wykorzystano informacje na temat dawkowania pochodzące z badania PETIT2 (tego samego źródła, co informacje dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii). Średnia, ważona liczbą pacjentów w grupach wiekowych, dawka ELT wyniosła około 1,4032 mg na kg masy ciała pacjenta, co przy średniej masie ciała uczestników badania PETIT2 na poziomie 41,0 kg pozwala oszacować średnią dawkę dobową na poziomie 57,53 mg.

Ze względu na brak refundowanych technologii lekowych przeprowadzono porównanie ELT z placebo (ELT+SoC vs placebo+SoC). Opieka standardowa (SoC) uwzględniona w AE to: immunoglobuliny podawane dożylnie, kortykosteroidy podawane dożylnie i/lub ogólnie, cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu (dozwolone również w badaniu PETIT2).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę kosztów-użyteczności (CUA), w horyzoncie czasowym, który odzwierciedla osiągnięcie przez pacjenta 18 r. ż. (około 8,6 roku). Należy podkreślić, że zapisy proponowanego programu lekowego umożliwiają kontynuację leczenia powyżej 18 roku życia. Możliwość taką uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne: koszt eltrombopagu, koszt realizacji proponowanego programu lekowego, na który składają się koszty diagnostyki i koszty pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu, koszt opieki uwzględniającej rutynowe konsultacje z lekarzem prowadzącym terapię w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i świadczenia diagnostyczne, koszt standardowej opieki uwzględniający leczenie wdrażane w sytuacji występowania niekorzystnych zdarzeń (krwawienia, redukcja liczby płytek krwi, skaza krwotoczna) i uwzględniający koszt pobytu pacjenta w szpitalu (jeżeli wymagany), koszt procedur szpitalnych związanych z podawaniem immunoglobulin (jeżeli stosowane), koszt leczenia farmakologicznego w warunkach ambulatoryjnych i dodatkowych świadczeń opieki specjalistycznej, koszt farmakoterapii w ramach standardowej opieki (tylko w analizie wrażliwości).

Na potrzeby niniejszej analizy, w programie MS Excel stworzono model uwzględniający trzy główne stany zdrowia: „Leczenie” uwzględniający stany kliniczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji, „Opieka standardowa” uwzględniający stany kliniczne związane z kolejnymi rzutami leczenia, które w związku

z brakiem dostępnych opcji terapeutycznych opierają się wyłącznie na standardowej opiece, „Zgon” – stan absorpcyjny uwzględniający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy. Zbiór stanów „Leczenie” podzielono dodatkowo na podzbiory określające obecność dodatkowego efektu porównywanych interwencji. W ramach analizy podstawowej, zakładającej pojawienie się efektu stosowania wszystkich porównywanych interwencji po 1. cyklu, podzbiory zostały zdefiniowane jako „1. cykl leczenia” i „Kontynuacja leczenia”.

Ze względu na niepewność związaną z parametrami wykorzystanymi na potrzeby modelu ekonomicznego autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną (jedno- oraz wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe. Kluczowym ograniczeniem jest brak danych długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem, co stanowi poważne ograniczenie analizy. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na brak danych dotyczących analizowanej populacji pediatrycznej, co wymusiło bazowanie podczas konstruowania modelu farmakoekonomicznego na danych dotyczących pacjentów dorosłych. W świetle powyżej przedstawionych ograniczeń należy z ostrożnością interpretować wyniki niniejszej analizy, gdyż wyniki te obciążone są dużą niepewnością, należy jednak podkreślić, że niepewność ta wynika z brak odpowiednich danych, a nie jest skutkiem błędnych założeń czy struktury modelu.

Uwzględniono proponowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] PLN za opakowanie zawierające 28 jednostek po 50 mg ELT oraz [REDACTED] PLN za opakowanie zawierające 28 jednostek po 25 mg ELT. Uwzględniono proponowany instrument podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

[REDACTED] Lek ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania, bezpłatnie dla pacjenta.

Wyniki:

Analiza kosztów użyteczności (CUA) – porównanie ELT+SoC vs PLC+SoC

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania ELT+SoC vs PLC+SoC 1 555 704 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [REDACTED] PLN/QALY z RSS (wartości ICUR z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone, ze względu na mały udział pacjentów w kosztach terapii).

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można wnioskować, że technologia jest kosztowo użyteczna z prawdopodobieństwem wynoszącym 0%.

Analiza progowa:

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Revolade (eltrombopag), przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 742,88 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 485,76 PLN,
- z perspektywy wspólnej:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 746,34 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 492,69 PLN.

Oszacowane ceny progowe są niższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę, które wynoszą:

- Revolade, 28 tabl. á 25 mg – [REDACTED] PLN,
- Revolade, 28 tabl. á 50 mg – [REDACTED] PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat.

Oceniano konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

3-letni (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2019 r.)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że ELT nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.
- **scenariusz nowy** – zakłada, że ELT jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)”.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty o takich samych wskazaniach i przeznaczeniach oraz sposobie działania i udowodnionej skuteczności, co stanowi uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego preparatu leczniczego. Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- Badania PLATE 2009 dotyczącego epidemiologii ITP w Polsce;
- Badań na temat epidemiologii przewlekłej ITP w populacji pediatrycznej w USA: Feudjo-Tepie 2008, Segal 2006;
- Opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (rozdz. 12.1 AE wnioskodawcy);

- Dane GUS.

Do obliczeń w **wariancie podstawowym** (najbardziej prawdopodobnym) wnioskodawca wykorzystał dane od ekspertów klinicznych. Uzasadniono, że ekspert przytacza dane epidemiologiczne w oparciu o własne doświadczenie (m.in. określone na podstawie liczby chorych w ośrodkach znanych ekspertom). Na podstawie tych danych stwierdzono, że populacja docelowa wnioskowanego PL wynosi **79** (średnia z opinii 5 ekspertów) w pierwszym roku oraz **40** w drugim i trzecim roku refundacji. W ramach **wariantów skrajnych** uwzględniono minimalną i maksymalną liczebność podaną przez ankietowanych ekspertów, tj. **71** i **88**. Zapadalność oszacowano na **40** (9-60) pacjentów rocznie.

Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych pochodzących z badań epidemiologicznych PLATE 2009 (n=**56**), Feudjo-Tepie 2008 (n=**102**, zakres: 86-118), Segal 2006 (n=**68**, zakres: 42-103) testowano w **analizie wrażliwości**. Dwa ostatnie źródła odnoszą się do populacji pediatrycznej z przewlekłą ITP w Stanach Zjednoczonych, w związku z tym kalkulacja liczebności wnioskowanej populacji uwzględnia współczynniki chorobowości określone w tych badaniach dla poszczególnych grup wieku, liczebność polskiej populacji generalnej w danej grupie wieku (na podstawie danych GUS) oraz odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych raportowanych w badaniu PLATE (15%).

Komentarz Agencji

- Oszacowania na podstawie opinii eksperckich

Zdaniem ankietowanego przez Agencję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Dr hab. Michała Matysiaka, maksymalna liczba pacjentów zakwalifikowanych do PL nie powinna przekroczyć 80-100 dzieci rocznie, co potwierdza dane ekspertów uwzględnionych w BIA wnioskodawcy. Pozostałych 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów nie oszacowało liczebności pacjentów z przewlekłą ITP, ze względu na brak danych. W opiniach jasno wskazano, że w Polsce nie ma rejestru chorych z ITP oraz że dane z jednego ośrodka mają ograniczone znaczenie. Podobnie, 3/5 ekspertów w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę nie odpowiedziało na pytanie dotyczące liczby chorych z cITP żyjących obecnie w Polsce. Kalkulacja populacji docelowej wnioskowanego PL jest zatem bardzo trudna, a opieranie się na oszacowaniach 2-3 ekspertów może być obciążone niepewnością. Należy mieć na uwadze, że są to przeważnie obliczenia własne, u podstaw których leży doświadczenie eksperta działającego tylko w jednym bądź kilku ośrodkach badawczych. Na spotkaniu Panelu Ekspertów zorganizowanym przez Wnioskodawcę, m.in. w celu określenia epidemiologii ITP dla populacji pediatrycznej w Polsce (pozycja Panel Ekspertów w piśmiennictwie do niniejszej AWA), cITP oszacowano na 50-75 pacjentów rocznie, ale zasugerowano, że w pierwszym roku pacjentów może być więcej, tj. 100-120. Wariant maksymalny BIA wnioskodawcy uwzględnia tylko 88 pacjentów. W analizie wrażliwości maksymalna testowana liczebność populacji wynosi 102 (zakres: 86-118) na podstawie publikacji Feudjo-Tepie 2008. Kolejnym ograniczeniem w oszacowaniu populacji przez ekspertów może być brak jednoznacznych kryteriów przewlekłej ITP w pytaniach w ramach badania kwestionariuszowego. Nie jest jasne jakimi kryteriami przewlekłej ITP kierowali się eksperci udzielając odpowiedzi na pytania kwestionariuszowe w zakresie epidemiologii wnioskowanego wskazania. ELT był oceniany w badaniach RCT zarówno w populacji przetrwałej i przewlekłej ITP (badanie PETIT). W ChPL produktu leczniczego nie wskazano dokładnie jakie są kryteria przewlekłej ITP. Istnieje ryzyko rozbieżności w interpretacji przewlekłej ITP przy kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego PL. Część pacjentów może być kwalifikowana zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ITP trwająca >12 miesięcy) a część według kryteriów nieaktualnych, ale zgodnych z kryteriami selekcji badania PETIT (ITP trwająca >6 miesięcy). Na konieczność zdefiniowania przewlekłej ITP (>6 vs >12 miesięcy) zwrócono uwagę na wspomnianym wyżej spotkaniu Panelu Ekspertów. Podsumowując, brak precyzyjnego określenia kryteriów dla cITP w pytaniach do ekspertów i programie lekowym stanowi czynnik ograniczający wiarygodne oszacowanie populacji docelowej.

- Oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych

W piśmie informującym wnioskodawcę o niespełnieniu wymagań minimalnych Agencja zwróciła uwagę, że przy oszacowaniu rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano dane odnoszące się do pacjentów, którzy byli nieskutecznie leczeni GKS średnio przez 3,5 miesiąca (I linia leczenia GKS; dane z badania PLATE), podczas gdy populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z przewlekłą ITP, czyli trwającą ≥ 12 miesięcy. W odpowiedzi wnioskodawca zaznaczył, że „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”. W związku z powyższym przyjęto założenie, że „100% pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia zakwalifikuje się do postaci przewlekłej choroby w określonym momencie życia”. Wnioskodawca oceniając

liczebność populacji przedstawionych w BIA uwzględnił efekt potencjalnej późniejszej diagnozy postaci przewlekłej, co należy uznać za podejście konserwatywne. Z drugiej strony, autorzy opracowania IWG 2009 podkreślają, że w okresie 3-12 miesięcy od diagnozy ITP liczba spontanicznych remisji tej choroby jest nadal znacząca – powołują się m.in. na badanie Imbach 2015, zgodnie z którym 25,6% (79/308) ocenianych dzieci z ITP wyzdrowiało w przeciągu 12 miesiącu od momentu diagnozy. Wnioskodawca zaproponował korektę liczebności wszystkich populacji przedstawionych w BIA. Powołując się na dane ekspertów z polskich ośrodków (Richert-Przygońska 2014, Panel Ekspertów) oszacowano, że odsetek pacjentów z przewlekłą ITP wśród kwalifikujących się do kolejnych linii terapii mieści się w zakresie 57,1 - 83,3%. Zaproponowano więc pomnożenie raportowanych liczebności przez wartość z zakresu od 57,1% do 83,3%. Na podstawie danych epidemiologicznych można wnioskować, że populacja docelowa oparta na danych eksperckich jest liczniejsza. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia metodologiczne ankiety PLATE, która jest jedynym literaturowym źródłem na temat epidemiologii ITP w Polsce. Jak wskazują autorzy tego opracowania, badanie miało retrospektywny charakter, ograniczone było do 42 ośrodków, w tym z wyłączeniem placówek w województwie lubuskim, a także stwierdzono duże różnice w ustalonej zachorowalności pomiędzy poszczególnymi województwami. Dodatkowo, sytuacja epidemiologiczna raportowana w badaniu PLATE może zaniżać wartości dla aktualnych współczynników chorobowości i zapadalności. Ankieta przeprowadzono w latach 2007-2008, podczas gdy doniesienia epidemiologiczne wskazują na wzrostową tendencję w przypadku chorób autoimmunologicznych na Świecie w zakresie 3,7-7,1% rocznie (Lerner 2015)

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty ELT;
- koszty podania ELT;
- koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę;
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach PL;
- koszt opieki standardowej;
- koszt krwawień niewymagających hospitalizacji;
- koszt terapii ratunkowych

W zakresie kosztów wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- wysokość marży hurtowej wynosi 5% UCZ;
- koszt jednostkowy ELT został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS). W wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 25 i 50 mg leku wynosi [redacted] PLN i [redacted] PLN, a więc [redacted] PLN za 1 mg. Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli 4;
- dawkowanie ELT zgodne z ChPL Revolade i wnioskowanym PL;
- koszt diagnostyki na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000046 powiększonego o koszt konsultacji okulistycznych (jedno świadczenie W11 na 3 miesiące);
- koszt podawania/wydawania ELT oraz przeprowadzania badań w ramach PL ustalono na podstawie kosztu świadczeń: 5.08.07.0000002 i 5.08.07.0000004 (po 50%);
- w pierwszym cyklu leczenia (okres oceny odpowiedzi i ustalenia skutecznej dawki) pacjenci z analizowanej populacji odbywać będą 4 pobyty w szpitalu w odstępie tygodniowym; w kolejnych cyklach – jeden na 4 tygodnie;
- koszt i charakter opieki standardowej został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego;
- bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego w zakresie kosztów przedstawiono w rozdziale 2.7 BIA wnioskodawcy (tabela 7) oraz w rozdziale 2.9 BIA wnioskodawcy (tabela 9).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS oraz z RSS.

Wariant podstawowy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	80	80	83
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	79	71	82

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	■	■	■
Koszty pozostałe	3 931 130	3 931 130	4 089 548	■	■	■
Koszty sumaryczne	3 931 130	3 931 130	4 089 548	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	8 711 471	10 001 896	11 519 132	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	4 780 341	6 070 766	7 429 584	■	■	■

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 4,8 mln PLN, 6,1 mln PLN i 7,4 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN, ■ mln PLN i ■ mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2019 r.).

Warianty skrajne

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja	2017	2018	2019
Wariant minimalny			
Populacja docelowa	88	94	113
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	67	35	35
Wariant maksymalny			
Populacja docelowa	88	60	60

Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	88	94	113

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Wariant minimalny – koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	4 676 605	4 475 096	4 471 854			
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	7 007 069	10 173 124	13 134 936			

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 4,7 mln PLN, 4,5 mln PLN i 4,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN (2017 r.), ■ mln PLN (2018 r.), ■ mln PLN (2019 r.);
- w wariantcie maksymalnym 7,0 mln PLN, 10,2 mln PLN, 13,1 mln PLN, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN, ■ mln PLN, ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim oraz trzecim roku refundacji;

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Stopień „przejęcia” obecnej praktyki przez ELT + SoC został określony na podstawie średniej z 5 opinii ekspertów (■).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ wskazują, że w roku 2015 było 5028 pacjentów pediatrycznych z ITP (kod ICD10: D69.3). Przy uwzględnieniu odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardowe na podstawie badania PLATE (15%) w 2015 r. chorobowość dla wskazania wnioskowanego zgodnie z danymi NFZ wyniosła 203 pacjentów . Oszacowania aktualnej i przyszłej sprzedaży ocenianego leku wnioskodawca oparł na danych dot. liczebności populacji wnioskowanego PL otrzymanych od ankietowanych ekspertów, określona w ten sposób liczebność wyniosła 80 pacjentów . Ocena spójności danych pochodzących z modelu BIA i danych NFZ może być jedynie orientacyjna ze względu na różnice w zakresach populacji pomiędzy porównywanymi źródłami oraz wieloskładowy charakter oszacowania tego parametru.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Roczna wiekość dostaw, przy założeniu objęcia leku Revolade refundacją, nie pokrywa rocznego zapotrzebowania na ELT wynającego z oszacowań ujętych w modelu BIA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla produktu leczniczego Revolade przedstawiono w rozdz. 7.1.2. APD wnioskodawcy oraz w rozdz. 2.1. BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.1. BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: chorobowość, zapadalność, kontynuacja leczenia ELT pomimo wystąpienia poważnego krwawienia, zaprzestanie leczenia ELT wśród pacjentów wymagających terapii ratunkowej, maksymalna dawka ELT u wszystkich, zależna od odpowiedzi częstotliwość krwawień i terapii ratunkowej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości, z wyjątkiem wyceny punktowej dla świadczenia „5.53.01.0001401, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin”, która obecnie wynosi 3,2 pkt (w modelu BIA przyjęto wartość 6, zgodnie ze stanem aktualnym na dzień złożenia wniosku).

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości i analizy wariantów skrajnych. Poniżej przedstawiono niepewności zidentyfikowane przez Agencję, do których nie odniesiono się w BIA wnioskodawcy.

Zastrzeżenia Agencji budzi sposób w jaki wnioskodawca oszacował chorobowość populacji wnioskowanej. W wariantach podstawowych i skrajnych uwzględniono dane uzyskane od 5 ekspertów w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Niepewność związana jest ze znaczną rozbieżnością w oszacowaniach liczebności „pacjentów z przewlekłą ITP, którzy żyją w chwili obecnej w Polsce”, przez eksperta 1 i 2 – [redacted] pacjentów (pozostałych 3 ekspertów nie podało wartości dla tego parametru, co zwiększa niepewność oszacowań). Na podstawie zamieszczonych w kwestionariuszu uwag ankietowanych ekspertów do udzielanych odpowiedzi nie można stwierdzić, co jest przyczyną tych rozbieżności. Duże różnice w kalkulacjach ekspertów odnotowano również dla parametrów „nowe przypadki przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej rozpoznawane w Polsce” (zakres: [redacted]) oraz „udział chorych w wieku 1-18 r.ż. wśród wszystkich chorych na przewlekłą ITP” (zakres: [redacted]). Wątpliwości budzi również fakt, że

pomimo tak rozbieżnych danych w odpowiedziach na pytania 1a-1d kwestionariusza wnioskodawca w wyniku zastosowanych obliczeń otrzymał dla parametru „chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku” wyniki o relatywnie niewielkim odchyleniu (3,4). Zdaniem Agencji sposób przedstawienia danych i wyliczenia dla parametru „chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku” na podstawie wyników kwestionariusza jest trudny do weryfikacji i wymaga wyjaśnień. Niejasne jest, dlaczego wnioskodawca zastosował różne metody obliczenia tego samego parametru dla poszczególnych ekspertów. Eksperti w swoich odpowiedziach w kwestionariuszu nie sprecyzowali, czy w oszacowaniach opierali się na dostępnych danych epidemiologicznych, rejestrach pacjentów, obliczeniach własnych czy kombinacji tych źródeł.

W kalkulacji pacjentów „kontynuujących” leczenie w scenariuszu nowym nie uwzględniono pacjentów „nowych” z roku poprzedniego, którzy zostali wyłączeni z programu i przeszli na leczenie SoC zgodnie z przyjętymi odsetkami pacjentów kontynuujących terapię ELT, tj. 86,76%, 86,76%, 39,20% i 34,01% dla okresu terapii odpowiednio od 12 do 24 mies., po 12 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Analogicznie w scenariuszu istniejącym w kalkulacji pacjentów „kontynuujących” nie uwzględniono pacjentów „nowych” z roku poprzedniego leczonych SoC. W obu scenariuszach została zatem zaniżona liczba pacjentów leczonych w ramieniu SoC. W ramach obliczeń własnych Agencji testowano wpływ korekty tych obliczeń na wydatki płatnika publicznego (Rozdział 6.3.3 niniejszej AWA). Formułę dla liczebności SoC w drugim roku horyzontu BIA dla scenariusza istniejącego uzupełniono o odsetek dla śmiertelności SoC po roku terapii (1,39%) na podstawie analizy ekonomicznej.

Porównanie danych NFZ i wyników BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie danych dotyczących populacji pochodzących z modelu BIA wnioskodawcy i danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD – D69.3 (główne lub współistniejące) - NFZ*	Model BIA wnioskodawcy**		
		Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2013	1 070	-	-	-
2014	1 245	-	-	-
2015	1 357	-	-	-
2016	1 167***	-	-	-
2017	-	71	80	88
2018	-	71	80	94
2019	-	71	83	113
Średnia#	-	71	81	98

*populacja szersza niż wnioskowana – wszyscy pacjenci 1-18 lat z ITP.

**populacja wnioskowana – pacjenci z przewlekłą ITP z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne.

***dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – październik.

#średnia liczona z wyłączeniem wartości dla roku 2016 ze względu na niepełny okres raportowania.

Ocena spójności danych pochodzących z modelu BIA i danych NFZ może być jedynie orientacyjna ze względu na różnice w zakresach populacji pomiędzy porównywanymi źródłami (dane NFZ vs dane ekspertów z modelu BIA wnioskodawcy) oraz wieloskładowy charakter oszacowania tego parametru. Zakładając, że odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardowe wynosi 15% (dane z badania PLATE), chorobowość dla całego zarejestrowanego wskazania w obrębie ITP zgodnie z danymi NFZ wynosi, 160, 186 i 203 pacjentów, odpowiednio w 2013, 2014 i 2015 r. Wnioskodawca przyjął założenie, że [] pacjentów z cITP kwalifikujących się do leczenia ELT będzie włączanych do wnioskowanego PL. Ekstrapolując dane NFZ na lata horyzontu BIA można przypuszczać, że populacja docelowa w analizie BIA wnioskodawcy jest niedoszacowana. Zdaniem ankietowanego przez Agencję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Dr hab. Michała Matysiaka, maksymalna liczba pacjentów zakwalifikowanych do PL nie powinna przekroczyć 80-100 dzieci rocznie, co jest zgodne z danymi ekspertów uwzględnionych w BIA wnioskodawcy. Należy jednak podkreślić, że eksperci opierają swoje szacunki m.in. na danych pochodzących z ośrodków, w których prowadzą praktykę kliniczną (mogą to być dane tylko z jednego ośrodka). Ponadto większość ankietowanych przez Agencję i wnioskodawcę ekspertów nie było w stanie określić chorobowości ITP w Polsce. Nie można zatem wykluczyć, że populacja docelowa wnioskowanego PL jest niedoszacowana, na co wskazywałyby kalkulacje w oparciu o dane NFZ. Z drugiej strony, dane NFZ mogą zawyżać liczebność

populacji wnioskowanej, m.in. ze względu na raportowanie ITP również jako rozpoznania współistniejącego. Chociaż oszacowania na podstawie danych NFZ określają górną granicę liczebności wnioskowanej populacji i są raczej mało prawdopodobne, to i tak znacznie (ponad 2-krotnie) przekraczają wartości z wariantu maksymalnego wnioskodawcy oparte o niepewne dane ekspertów. W związku z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne w oparciu o dane NFZ i odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardowe z badania PLATE (Rozdział 6.3.3) Warto również zwrócić uwagę, iż zgodnie z danymi NFZ populacja docelowa ma tendencję wzrostową natomiast dane wnioskodawcy (z wyjątkiem wariantu maksymalnego) osiągają *plateau*.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnienia kryteria ustawowe określone w art. 14 ustawy o refundacji. Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, zgodnie z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niektórych z niepewnych parametrów modelu. Wnioskodawca przyjął następujące warianty:

- Chorobowość i zapadalność na podstawie wyników badania PLATE;
- Chorobowość na podstawie wyników badania Segal 2006, zapadalność – badanie PLATE;
- Chorobowość na podstawie wyników badania Segal 2006, zapadalność – opinie ekspertów;
- Chorobowość na podstawie wyników badania Feudjo-Tepie 2008, zapadalność - badanie PLATE;
- Chorobowość na podstawie wyników badania Feudjo-Tepie 2008, zapadalność – opinie ekspertów;
- Charakterystyka pacjentów na podstawie opinii ekspertów;
- Kontynuacja leczenia ELT pomimo wystąpienia poważnego krwawienia;
- Zaprzeszczenie leczenia ELT wśród pacjentów wymagających terapii ratunkowej;
- Maksymalna dawka ELT (75 mg/d) u wszystkich;
- Zależna od odpowiedzi częstotliwość krwawień i terapii ratunkowej na podstawie publikacji TA221;
- Zależna od odpowiedzi częstotliwość krwawień i terapii ratunkowej na podstawie RAISE+EXTEND [TA221].

Najwyższe wydatki inkrementalne płatnika publicznego w poszczególnych latach funkcjonowania PL odnotowano dla założenia o dawkowaniu ELT na poziomie 75 mg/d u wszystkich pacjentów: 6,4 mln PLN (2017 r.), 8,1 mln PLN (2018 r.) i 10,0 mln PLN (2019 r.); w wariantcie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [] mln PLN, [] mln PLN i [] mln PLN. Powyższe oszacowania stanowią wzrost wydatków inkrementalnych obserwowanych w analizie podstawowej o około 34% (wariant bez RSS) i 36-37% (wariant z RSS). Niewiele niższe wydatki inkrementalne płatnika publicznego uzyskano dla założeń o chorobowości na podstawie źródła Feudjo-Tepie 2008 i zapadalności opartej o dane z badania PLATE lub opinii ekspertów: 6,1 mln PLN (2017 r.), 6,8 (PLATE)/7,1 (ekspertów) mln PLN (2018 r.) i 7,7/8,3 mln PLN (2019 r.); w wariantcie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [] mln PLN, [] mln PLN i [] mln PLN. Maksymalny wzrost wydatków inkrementalnych dla testowanych w ramach analiz wrażliwości wskaźników chorobowości i zapadalności względem analizy podstawowej wynosił 28,5%. Wszystkie powyższe wyniki analizy wrażliwości odnoszą się do wariantu najbardziej prawdopodobnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne uwzględniając następujące warianty:

1. Wycena punktowa dla świadczenia „5.53.01.0001401, Leczenie przetoczeniami immunoglobulin” zgodna ze stanem aktualnym, czyli 3,6 pkt. Na dzień złożenia wniosku o refundację wycena ta wynosiła 6 pkt i taką wartość uwzględniono w modelu BIA wnioskodawcy.
2. Dane dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do PL na podstawie wartości otrzymanych od NFZ dla okresu 2013-2015 r., które ekstrapolowano za pomocą logarytmicznej linii trendu na pełne lata 2016-2019 (stopień dopasowania krzywej do danych NFZ na lata 2013-2015: $R^2=0,9994$; równanie opisujące

krzywą: $y=260,29\ln(x) + 1068,5$). Ponieważ są to dane dla populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci w wieku 1-18 lat z ITP) wartości pomnożono przez 15% – odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie standardowe na podstawie badania PLATE. W wyniku powyższych obliczeń uzyskano następujące liczebności dla poszczególnych lat horyzontu analizy: 214 (2016 r.), 223 (2017 r.), 230 (2018 r.), 236 (2019 r.). W modelu wnioskodawcy parametr ten oszacowano na podstawie opinii eksperckich.

3. W kalkulacji pacjentów „kontynuujących” leczenie w scenariuszu nowym uwzględniono pacjentów „nowych” z roku poprzedniego, którzy zostali wyłączeni z programu i przeszli na leczenie SoC zgodnie z przyjętymi odsetkami pacjentów kontynuujących terapię ELT, tj. 86,76%, 86,76%, 39,20% i 34,01% dla okresu terapii odpowiednio od 12 do 24 mies., po 12 mies. i 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Natomiast w scenariuszu istniejącym w oszacowaniu pacjentów „kontynuujących” uwzględniono pacjentów „nowych” z roku poprzedniego leczonych SoC. Formułę dla liczebności SoC w drugim roku horyzontu BIA dla scenariusza istniejącego uzupełniono o odsetek dla śmiertelności SoC po roku terapii (1,39%) na podstawie analizy ekonomicznej.

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że w pierwszym testowanym wariantcie z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów, w stosunku do wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy, dla płatnika w kolejnych latach refundacji o ok 0,2 mln PLN, 0,3 mln PLN i 0,4 mln PLN niezależnie od wprowadzenia RSS. Można zatem uznać, że zmiana tego parametru nie ma dużego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

W drugim wariantcie wydatki płatnika publicznego przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu RSS wzrastają, w stosunku do wyników analizy podstawowej, o 8,6/■, 18,0/■4 i 26,3/■ mln PLN. Założenie to ma duży wpływ na wyniki analizy, co wynika bezpośrednio ze zwiększenia liczebności populacji docelowej.

W trzecim wariantcie, przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu RSS wydatki płatnika w 1 roku działania PL będą identyczne względem wariantu podstawowego analizy BIA wnioskodawcy, natomiast w 2 i 3 roku refundacji niezależnie od RSS wzrosną o ok. 1,2 i 1,8 mln PLN.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu pediatrycznych chorych na cITP.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2019 r.). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że ELT nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy – zakłada, że ELT jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty ELT, koszty podania ELT, koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach PL, koszt opieki standardowej, koszt krwawień niewymagających hospitalizacji, koszt terapii ratunkowych.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty o takich samych wskazaniach i przeznaczeniach oraz sposobie działania i udowodnionej skuteczności, co stanowi uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego preparatu leczniczego.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Największa niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z oszacowaniami populacji docelowej. Brak precyzyjnego określenia kryteriów dla cITP w pytaniach do ekspertów i programie lekowym stanowi czynnik ograniczający wiarygodne oszacowanie populacji docelowej. Istnieje ryzyko rozbieżności w interpretacji przewlekłej ITP przy kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego PL. Część pacjentów może być kwalifikowana zgodnie z aktualnymi wytycznymi (ITP trwająca >12 miesięcy), a część według kryteriów nieaktualnych, ale zgodnych z kryteriami selekcji badania PETIT (ITP trwająca >6 miesięcy). Wnioskodawca przyjął założenie, że „100% pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia zakwalifikuje się do postaci przewlekłej choroby w określonym momencie życia”. Oceniając liczebność populacji przedstawionych w BIA uwzględniono efekt potencjalnej późniejszej diagnozy postaci przewlekłej, co należy uznać za podejście konserwatywne. Z drugiej

strony, autorzy opracowania IWG 2009 podkreślają, że w okresie 3-12 miesięcy od diagnozy ITP liczba spontanicznych remisji tej choroby jest nadal znacząca – powołują się m.in. na badanie Imbach 2015, zgodnie z którym 25,6% (79/308) ocenianych dzieci z ITP wyzdrowiało w przeciągu 12 miesiącu od momentu diagnozy. Niemniej jednak, wnioskodawca zaproponował korektę liczebności wszystkich populacji przedstawionych w BIA. Powołując się na dane ekspertów z polskich ośrodków (Richert-Przygońska 2014, Panel Ekspertów) oszacowano, że odsetek pacjentów z przewlekłą ITP wśród kwalifikujących się do kolejnych linii terapii mieści się w zakresie 57,1 - 83,3%. Zaproponowano więc pomnożenie raportowanych liczebności przez wartość z zakresu od 57,1% do 83,3%. W związku z powyższym dodatkowe nakłady finansowe towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego uległyby zmniejszeniu do poziomu od 57,1% do 83,3% dodatkowych nakładów finansowych oszacowanych w analizie podstawowej autorów BIA wnioskodawcy.

W analizie BIA wnioskodawcy uwzględniono dane uzyskane od 5 ekspertów w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Oszacowania te charakteryzują się wysokim stopniem rozbieżności, a chorobowość określiło tylko 2/5 ekspertów. Dodatkowo, sposób przedstawienia danych i wyliczenia dla parametru „chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku” na podstawie wyników kwestionariusza jest trudny do weryfikacji i wymaga wyjaśnień. Niejasne jest, dlaczego wnioskodawca zastosował różne metody obliczenia tego samego parametru dla poszczególnych ekspertów. Eksperti w swoich odpowiedziach w kwestionariuszu nie sprecyzowali, czy w oszacowaniach opierali się na dostępnych danych epidemiologicznych, rejestrach pacjentów, obliczeniach własnych czy kombinacji tych źródeł. Chociaż maksymalna liczba pacjentów zakwalifikowanych do PL określona przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Dr hab. Michała Matysiaka, potwierdza dane uzyskane w BIA wnioskodawcy, to pozostałych 3 ankietowanych przez Agencję lekarzy ze względu na brak danych nie oszacowało liczebności pacjentów z przewlekłą ITP. Problemy z kalkulacją populacji docelowej są związane z faktem, że w Polsce nie ma rejestru chorych z ITP, a eksperci przeważnie dysponują danymi z jednego, najwyżej kilku ośrodków badawczych. W tym przypadku opieranie się na oszacowaniach ekspertów obciążone jest znaczną niepewnością. Z tego względu istotna wydaje się ocena spójności kalkulacji eksperckich z danymi NFZ. Ekstrapolując dane NFZ na lata horyzontu BIA można przypuszczać, że populacja docelowa w analizie BIA wnioskodawcy jest niedoszacowana, nawet przy uwzględnieniu ograniczeń takiego porównania, tj. różnicy w zakresach populacji pomiędzy porównywanymi źródłami (dane NFZ vs dane ekspertów wnioskodawcy), wieloskładowego charakteru oszacowania tego parametru oraz możliwości zawyżenia liczebności populacji wnioskowanej, m.in. ze względu na raportowanie ITP również jako rozpoznania współistniejącego. Chociaż oszacowania na podstawie danych NFZ określają górną granicę liczebności wnioskowanej populacji i są raczej mało prawdopodobne, to i tak znacznie (ponad 2-krotnie) przekraczają wartości z wariantu maksymalnego wnioskodawcy oparte o niepewne dane ekspertów. Obliczenia własne Agencji wskazały znaczny wzrost wydatków płatnika (bez RSS/z RSS) publicznego, w stosunku do oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, po uwzględnieniu danych dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do PL na podstawie wartości otrzymanych od NFZ, tj. o 8,6/■ mln PLN (2017 r.), 18,0/■ mln PLN (2018 r.) i 26,3/■ mln PLN (2019 r.). Należy zwrócić uwagę, że populacja docelowa wg. danych NFZ ma tendencję wzrostową, natomiast dane wnioskodawcy (z wyjątkiem wariantu maksymalnego) wskazują na stabilizację liczebności.

Autorzy BIA wnioskodawcy testowali dostępne w literaturze wskaźniki epidemiologiczne w ramach analizy wrażliwości. Zweryfikowano 5 wariantów obejmujących różne konfiguracje danych na temat chorobowości i zapadalności dla populacji polskiej (badanie PLATE) oraz amerykańskiej (Segal 2006 i Feudjo-Tepie 2008). W BIA wnioskodawcy „zaobserwowano, że uwzględnienie opcjonalnych źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej spowodowało zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie -29,2% do +28,5%, niezależnie od realizacji RSS.” Interpretując wyniki analizy wrażliwości należy zwrócić uwagę, że amerykańskie dane na temat chorobowości i zapadalności związanej z ITP mogą odbiegać od sytuacji w Polsce. Ponadto, zarówno badanie PLATE, jak i Segal 2006 oraz Feudjo-Tepie 2008, odnoszą się do sytuacji epidemiologicznej sprzed 10 lat, a badania epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości zachorowań i chorobowości w przypadku chorób autoimmunologicznych na Świecie w zakresie 3,7-7,1% rocznie (Lerner 2015). Istnieje ryzyko, że liczebność populacji ITP w Polsce obecnie jest wyższa niż ta wynikająca ze źródeł uwzględnionych w analizie wrażliwości. Istotnym ograniczeniem są również niedoskonałości metodologiczne ankiety PLATE. Jak wskazują autorzy tego opracowania, badanie miało retrospektywny charakter, ograniczone było do 42 ośrodków, w tym z wyłączeniem placówek w województwie lubuskim, a także stwierdzono duże różnice w ustalonej zachorowalności pomiędzy poszczególnymi województwami. Wymienione ograniczenia dodatkowo potwierdzają konieczność testowania populacji docelowej w wariantcie uwzględniającym dane NFZ.

Wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą być również zaniżone w szacunkach BIA wnioskodawcy, z powodu przyjętego sposobu obliczania pacjentów „kontynuujących” leczenie w scenariuszu nowym i istniejącym, w wyniku, którego nie uwzględniono pacjentów „nowych” z roku poprzedniego przechodzących z ramienia ELT na leczenie standardowe (scenariusz nowy) lub kontynuujących

leczenie SoC (scenariusz istniejący). W ramach obliczeń własnych Agencji po wprowadzeniu odpowiedniej korekty wydatki płatnika w 2 i 3 roku refundacji wzrosły o ok 1,2 i 1,8 mln PLN niezależnie od RSS.

Wyniki:

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 4,8 mln PLN, 6,1 mln PLN i 7,4 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN i ■■■ mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2019 r.). Natomiast w ramach scenariuszy skrajnych wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 4,7 mln PLN, 4,5 mln PLN i 4,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN (2017 r.), ■■■ mln PLN (2018 r.), ■■■ mln PLN (2019 r.);
- w wariantcie maksymalnym 7,0 mln PLN, 10,2 mln PLN, 13,1 mln PLN, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN, ■■■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim oraz trzecim roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją ELT w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 3 kolejnych lat (analogicznie do BIA) począwszy od 2017 roku przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją ELT.

Rozwiązaniem wykorzystanym przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków jest wprowadzenie odpowiedników dla leku MabThera. Podstawą wyboru substancji jest wygaśnięcie praw ochrony patentowej proponowanych substancji w Europie. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w AR wnioskodawcy polska firma Mabion S.A. przoduje w przygotowaniu leku biopodobnego dla MabThera (MabionCD20). Oszacowano, że czas potrzebny na zakończenie badań klinicznych nad odpowiednikiem, proces rejestracji i wprowadzenie leku do obrotu to ok 12 miesięcy licząc od sierpnia 2016 r., czyli lek biopodobny dla rytuksymabu powinien być obecny na rynku od 1 września 2017 r.

W analizie przyjęto założenie, że wprowadzone leki generyczne będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów (zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży). Proponowany PL zainicjowany zostanie 1 stycznia 2017 roku, skutkiem czego pierwsze 3 lata jego realizacji obejmą lata 2017 – 2019 r.

W analizie wykorzystano dane NFZ na temat całkowitego kosztu płatnika w 2015 roku za świadczenia „MabThera, kod EAN 5909990418817” oraz „MabThera, kod EAN 5909990418824” (DGL 2016) w celu oszacowania wartości świadczeń w horyzoncie analizy bez (scenariusz istniejący) i z redukcją 25% (scenariusz nowy), przy założeniu o stałym w czasie wykorzystaniu uwzględnionych produktów. W 2017 roku ilość uwolnionych środków, będzie 3-krotnie mniejsza niż w pozostałych latach horyzontu czasowego analizy ze względu na dostępność leku biopodobnego dla MabThera dopiero do 1 września 2017 r.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały dla scenariusza maksymalnego bez RSS/z RSS wydatki inkrementalne wynoszące: 7,0 / ■ mln PLN, 10,2 / ■ mln PLN oraz 13,1 / ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim oraz trzecim roku refundacji, co łącznie w okresie 3 lat generuje wydatki na poziomie 30,3 / ■ mln PLN.

Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków przy założeniu, że wprowadzone leki generyczne (dla leku MabThera) będą miały cenę niższą o 25% od preparatów oryginalnych wyniesie 16,8 mln PLN w pierwszym roku oraz 50,4 mln PLN w drugim i trzecim roku refundacji, co w okresie 3 lat daje sumę 117,7 mln PLN. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii ELT w leczeniu przewlekłej ITP w populacji pediatrycznej w horyzoncie czasowym BIA. Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją ELT (w każdym roku refundacji niezależnie od RSS) w leczeniu przewlekłej ITP w populacji pediatrycznej w ramach wnioskowanego PL.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Istnieje ryzyko rozbieżności w interpretacji przewlekłej ITP przy kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego PL. Część pacjentów może być kwalifikowana zgodnie z aktualnymi wytycznymi ASH 2011 (ITP trwająca >12 miesięcy) a część według kryteriów nieaktualnych, ale zgodnych z kryteriami selekcji badania PETIT (ITP trwająca >6 miesięcy), tym bardziej, że w ChPL produktu leczniczego Revolade nie wskazano dokładnie kryteriów przewlekłej ITP. **Agencja sugeruje wprowadzenie zapisu definiującego przewlekłą ITP** lub odsyłającego do źródła definicji tego wskazania (np. wytyczne ASH, IWG). Według IWG 2009 przetrwała ITP dotyczy pacjentów, u których choroba utrzymuje się przez 3-12 miesięcy od momentu diagnozy – kategoria ta dotyczy pacjentów nie osiągających spontanicznej remisji lub odpowiedzi po przerwaniu leczenia między 3-12 miesiącem od momentu diagnozy. Autorzy tego opracowania podkreślają, że w tym czasie liczba spontanicznych remisji jest nadal znacząca – powołują się m.in. na badanie Imbach 2015, zgodnie z którym 25,6% (79/308) ocenianych dzieci z ITP wyzdrowiało w przeciągu 12 miesiącu od momentu diagnozy. W tym samym badaniu zwrócono uwagę, że wysoki poziom remisji ITP między 7 a 12 miesiącem od diagnozy wskazuje, że 6 miesiąc jako punkt odcięcia dla definicji przewlekłej ITP nie różnicuje właściwie przewlekłej i ostrej ITP. Wydaje się zatem, że dokładne sprecyzowanie kryteriów selekcji zabezpieczy PL przed włączaniem pacjentów z przetrwałą ITP, która może mieć relatywnie wysoki poziom remisji niezależnie od przyjętego leczenia, a także stanowiła niewielki odsetek populacji w badaniach włączonych do analizy (tylko 10 pacjentów w badaniu PETIT).
- Agencja sugeruje rozważenie **wprowadzenia zapisu definiującego odpowiedź na leczenie**. Zgodnie z ChPL „celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi” oraz „należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ”. Z kolei w wytycznych ASH 2011 odpowiedź na leczenie ITP zdefiniowano w następujący sposób: liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$ stanowiąca co najmniej 2-krotny wzrost względem wartości wyjściowej mierzona dwa razy w odstępie większym niż 7 dni oraz brak krwawień. W badaniu PETIT odpowiedź na leczenie ELT określono jako osiągnięcie liczby płytek krwi $50 \times 10^9/\text{l}$ lub więcej przy nieobecności terapii ratunkowej. Należy rozważyć zdefiniowanie odpowiedzi na leczenie w kontekście zapisów ChPL i wytycznych ASH 2011.
- W kryteriach wyłączenia wnioskowanego PL nie odniesiono się do możliwości zakończenia udziału w programie ze względu na remisję choroby, a decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia podejmuje lekarz. W publikacji Rosthøj 2012 5-letni odsetek spontanicznych remisji ITP wynosił 50%, natomiast w badaniach Donato 2006 i Bansal 2010 ok 25-30% pacjentów wyzdrowiało w przeciągu 5 lat. Wytyczne ASH 2011 definiują pełną odpowiedź na leczenie jako liczbę płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ mierzoną 2-krotnie w odstępie większym niż 7 dni oraz brak krwawień. W świetle powyższych informacji, sprecyzowanie kryteriów wyłączenia dla pacjentów osiągających remisję ITP pozwoliłoby na bardziej egalitarne postępowanie z pacjentami włączonymi do PL oraz może przełożyć się na oszczędności dla płatnika publicznego.
- Agencja zwraca uwagę, że **FDA zatwierdziła** lek Promacta (eltrombopag) w ramach supplemental New Drug Application (sNDA) do stosowania **u dzieci w wieku 6 lat lub starszych** z cITP, które miały niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy, immunoglobuliny lub splenektomię. Zdaniem FDA nie wiadomo czy lek jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu populacji z ITP w wieku < 6 lat.

Uwagi ekspertów klinicznych:

- Prof. zw. dr hab. n. med. Michał Matysiak – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej:**

„Część poświęcona 2. monitorowania leczenia: pkt 1.b. wykonywanie badań parametrów wątroby co 2 tygodnie jest zbyt częste – wystarczy co 4 tygodnie; pkt. 5 wymaga on doprecyzowania, uważam, że badanie morfologii 1 x w tyg. jest wystarczające”.

- Prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej:**

„Pkt b. wykonywanie badań parametrów wątroby co 2 tygodnie jest zbyt częste – wystarczy co 4 tygodnie; pkt 5. badanie morfologii 1 x w tygodniu jest wystarczające”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Revolade (mepolizumab) we wskazaniu: leczenie pacjentów pediatrycznych z przewlekłą ITP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – NICE <http://www.nice.org.uk/>
 - Szkocja – SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 - Walia – AWMSG <http://www.awmsg.org/>
 - Irlandia – NCPE <http://www.ncpe.ie/>
 - Francja – HAS <http://www.has-sante.fr/>
 - Niemcy – G-BA <https://www.g-ba.de/> oraz IQWiG <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – CADTH <http://www.cadth.ca/> oraz PCODR <http://www.pcodr.ca>
- Australia – PBAC <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.02.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Revolade*, *eltrombopag*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: AWMSG 2016 i SMC 2017. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Revolade

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG, 2016	Leczenie pacjentów w wieku od 1 do <18 r.ż. z przewlekłą ITP oporną na inne leczenie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny)	<p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem wykorzystania zatwierdzonego Patient Access Scheme (PAS) lub ceny równej/nieższej względem uwzględnionej w PAS</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania PETIT1 i PETIT2 wykazały korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania wnioskowanej interwencji dla populacji pediatrycznej - efekt eltrombopagu otrzymany w populacji pediatrycznej jest zgodny z efektem uzyskanym u pacjentów dorosłych. Lek zmniejszył liczbę płytek krwi do poziomu pozwalającego na kontrolę ryzyka krwawień. • Główna niepewność wyników badań klinicznych związana jest ze stopniem zachowania odpowiedzi w okresie długofalowym. W badaniu PETIT2, spośród 26 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie randomizowanej, 50% odpowiedziało przez 20 tygodni na 24-tygodniowy okres <i>open-label</i>. Ogółem, 75% pacjentów odpowiedziało na leczenie przez co najmniej 18 z 24 tygodni. • Ogółem, występowanie krwawień było mniejsze w grupie stosującej eltrombopag, co sugeruje, że zmiany w liczebności płytek krwi nie są związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. • Zaleca się ciągłe monitorowanie i dostosowanie dawki w oparciu o liczbę płytek krwi. • Chociaż profil bezpieczeństwa eltrombopagu dla populacji pediatrycznej jest zbliżony do populacji dorosłej, to w przypadku dzieci stwierdzono większą liczbę zdarzeń niepożądanych, takich jak infekcje górnych dróg oddechowych i neutropenię. • 5/92 pacjentów wycofało się z leczenia z powodu podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych – testy czynnościowe wątroby oraz badanie oka mogą być niezbędne, w szczególności, kiedy eltrombopag jest stosowany w skojarzeniu ze steroidami. • Wśród uwag do analizy wpływu na budżet wymieniono m.in. brak uwzględnienia niektórych założeń w oszacowaniach, np. założenia o liczbie pacjentów, którzy w trakcie leczenia osiągają pełnoletność czy o redukcji dawki lub przerwaniu leczenia. Nie uwzględniono również szpitalnych kosztów administracyjnych związanych z podaniem rytuksymabu.
SMC, 2017	Leczenie pacjentów w wieku od 1 do 17 r.ż. z przewlekłą ITP oporną na inne leczenie (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny)	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem do zastosowania u pacjentów z ciężką objawową ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>SMC bierze pod uwagę korzyści wynikające z Patient Access Scheme (PAS), który poprawia kosztową efektywność eltrombopagu. Rekomendacja jest zależna od ciągłej dostępności PAS w systemie opieki zdrowotnej w Szkocji lub równej/nieższej ceny wnioskowanego leku.</p>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami**, tj. AWMSG 2016 (Walia) i SMC 2017 (Szkocja), odnoszące się do populacji pediatrycznej z przewlekłą ITP, przy czym wskazanie w obu przypadkach nieznacznie się różniło w zakresie wieku populacji docelowej: 1-18 lat w przypadku rekomendacji walijskiej oraz 1-17 lat rekomendacji szkockiej. Warunkiem pozytywnej rekomendacji w obu przypadkach jest dostępność PAS (Patient Access Scheme) oraz cena leku nie wyższa niż proponowana. Dodatkowo SMC ograniczyło refundację do pacjentów z ciężką objawową przewlekłą ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia. W uzasadnieniu dla rekomendacji AWMSG powołano się na wyniki badania PETIT1 i PETIT2 wskazując, że obserwowany w tych próbach korzyść kliniczna eltrombopagu w populacji pediatrycznej był zbliżony względem wcześniej otrzymanych wyników dla populacji dorosłej (zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomu pozwalającego na kontrolę ryzyka krwawień). Podano również, że główna niepewność wyników badań klinicznych PETIT związana jest ze stopniem zachowania odpowiedzi w okresie długofalowym. Podkreślono, że profil bezpieczeństwa eltrombopagu dla populacji pediatrycznej jest zbliżony do populacji dorosłej, przy czym u dzieci stwierdzono większą liczbę zdarzeń niepożądanych takich jak infekcje górnych dróg oddechowych i neutropenia. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt wycofania się z leczenia 5/92 pacjentów z powodu podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania leku Revolade ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	25 mg	50 mg	25 mg	50 mg	25 mg	50 mg
Austria	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Belgia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Bułgaria	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Cypr	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Czechy	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Dania	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Finlandia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Francja	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Grecja	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Hiszpania	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Holandia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Irlandia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Islandia	Brak w sprzedaży		Brak w sprzedaży		Brak w sprzedaży	
Liechtenstein	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Litwa	Brak refundacji	Brak w sprzedaży	Brak refundacji	Brak w sprzedaży	Brak refundacji	Brak w sprzedaży
Luksemburg	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Łotwa	Brak refundacji	Brak w sprzedaży	Brak refundacji	Brak w sprzedaży	Brak refundacji	Brak w sprzedaży
Malta	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Niemcy	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Norwegia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Portugalia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Rumunia	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Słowacja	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Słowenia	Brak w sprzedaży		Brak w sprzedaży		Brak w sprzedaży	
Szwajcaria	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Szwecja	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Węgry	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Wielka Brytania	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	
Włochy	Brak refundacji		Brak refundacji		Brak refundacji	


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym, Revolade nie jest refundowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 29 wskazanych).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 12 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 24 lutego 2017 r. uzyskano cztery opinie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	<p>„Przewlekła małopłytkowość o etiologii immunologicznej jest schorzeniem, które trudno kontrolować a stosowana przewlekłe terapia sterydowa i/lub immunosupresyjna prowadzi często do kumulacyjnych objawów niepożądanych. U znacznej części pacjentów w przebiegu przewlekłej małopłytkowości dochodzi do spadków liczby płytek krwi zagrażających życiu (np. przyinfekcyjne), które wymagają stosowania immunoglobulin w formie dożylnnej (dawka 1.0-2.0 g/kg wagi ciała). Dożylnne podanie immunoglobulin w takiej dawce wymaga hospitalizacji. Ponadto wykazano dobre efekty Eltrombopagu w zespołach małopłytkowości związanej z zaburzeniami genetycznymi (np. mutacja genu WAS – X-linked trombocytopenia – XLT) opornych na stosowanie sterydów, nawet w wysokich dawkach. Ponadto wskazaniem do stosowania Eltrombopagu jako efektywnej terapii, jest małopłytkowość związana z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) oraz niedoborami odporności humoralnej (CVID), które często charakteryzuje oporność na sterydy i immunosupresję. Innym powodem dla którego uzasadnione jest stosowanie Eltrombopagu finansowane ze środków publicznych jest to, że u części chorych terapia sterydowa i/lub immunosupresja stanowi jedynie przejściową poprawę a stosowanie immunoglobulin w zaostrzeniach, regularne i powtarzane kontrole liczby płytek oraz konieczność modyfikacji leczenia podnoszą koszt terapii tych pacjentów.”</p>	-
<p>Prof. M. Matysiak – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>Powinna być finansowana „Za tą formą terapii przewlekłej pierwotnej małopłytkowości przemawia: - skuteczność (doświadczenie własne) - podniesienie jakości życia chorych - bardzo istotne w odniesieniu do dzieci, bezpieczeństwo pacjenta związane z jakością życia - nieznaczne objawy uboczne, znacznie mniejsze niż w przypadku innej, mniej skutecznej terapii - ograniczenie groźnych dla zdrowia i życia pow kłań pod postacią krwawień”</p>	<p>„Patrząc na doświadczenie własne – nie widzę argumentów popierających odmowę finansowania, tym bardziej, że terapia dotyczy stosunkowo niewielkiej liczby dzieci w Polsce.”</p>

Ekspert	Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych
<p>Prof. W. Balwierz – KW w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„TAK, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Za tym sposobem leczenia przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) przemawia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność (doniesienia literaturowe) • Zmniejszenie liczby zagrażających życiu powikłań pod postacią krwawień • Poprawa jakości życia pacjentów pediatrycznych • Bardzo istotne w odniesieniu do dzieci, bezpieczeństwo pacjenta związane z ryzykiem krwawień • Ryzyko objawów ubocznych związanych z ocenianym preparatem, znacznie mniejsze niż w przypadku innej, mniej skutecznej terapii.” 	<p>Brak stanowiska</p>
<p>Prof. Kowalczyk – KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„(...) Przewlekła małopłytkowość immunologiczna jest poważnym problemem u dzieci, znacząco pogarszającym ich jakość życia i powodującym stałe zagrożenie życia. W leczeniu podejmuje się próby stosowania wysokich dawek steroidów, leczenie immunosupresyjne włącznie ze stosowaniem rituksymabu, chemioterapii lub splenektomii. Wszystkie te metody dają znaczne działania niepożądane i często nie przynoszą efektu terapeutycznego. Z tego względu uważam, że poszerzenie możliwości terapeutycznych w tej grupie pacjentów o możliwość zastosowania eltrombopagu jest w pełni uzasadniona. Lek ten wykazywał w ki ku randomizowanych badaniach klinicznych dużą skuteczność u pacjentów, u których stosowane wcześniej standardowe metody leczenia nie przyniosły efektu.”</p>	<p>„Nie potrafię podać uzasadnienia”.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12 grudnia 2016 r., znak PLA.4600.554.2016.8.ISU (data wpływu do AOTMiT 12.12.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204,
- Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.01.2017 r., znak OT.4351.40.2016.PW.21. Dnia 10.02.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

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. 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.

Klasyfikacja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej:

- nowo rozpoznana ITP: określenie dla wszystkich przypadków choroby w pierwszych 3 miesiącach po rozpoznaniu,
- przetrwała ITP: w przypadku stwierdzenia u chorego utrzymującej się małopłytkowości między 3 a 12 miesiącem od rozpoznania, obejmuje pacjentów, u których nie doszło do samoczynnego ustąpienia choroby lub brak jest całkowitej odpowiedzi na zastosowaną terapię,
- przewlekła ITP: małopłytkowość utrzymuje się ponad 12 miesięcy,
- ciężka postać ITP: obecność objawów krwawień w wywiadzie lub wystąpienie nowych objawów krwotocznych wymagających zastosowania dodatkowego leczenia lub zwiększenia dawki leku.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna dotyka pacjentów obu płci bez względu na wiek. Szacuje się, że choroba ta dotyka w Europie rocznie ok. 3,3 osób dorosłych na 100 tys. oraz 1,9–6,4 dzieci na 100 tys. Zapadalność na ITP rośnie wraz z wiekiem, a w grupie dorosłych chorych w wieku od 18 do 65 lat jest nieco wyższa u kobiet niż u mężczyzn, różnice pomiędzy płcią zanikają wraz z wiekiem. Wskaźniki zapadalności na ITP stale rosną, częściowo wskutek włączenia zautomatyzowanego zliczania płytek do rutynowych badań krwi.

Przeprowadzone w Europie badanie 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. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie badania ankietowego PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii. Zachorowalność ta okazała się dwukrotnie większa niż w Anglii.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie standardowe (SoC) w skład, którego wchodzi leczenie ratunkowe (glikokortykosteroidy i/lub immunoglobuliny, często połączone z przetoczeniem płytek krwi w sytuacji wystąpienia krwawień) oraz leczenie immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, cyklosporyny).

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania z randomizacją porównujące ELT + SoC z PLC + SoC (PETIT i PETIT2). Z powodu ograniczonej ilości badań wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje z dwóch badań retrospektywnych (Ramawamy 2014, Grainger 2014) gdzie komparator nie spełniał

kryteriów włączenia oraz jednego badania RCT w którym dawka ELT była niezgodna z ChPL Revolade oraz wnioskowanym programem lekowym.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy.

W ramach analizy klinicznej jakość życia pacjentów oceniono jedynie w badaniu PETIT za pomocą kwestionariusza KIT w fazie randomizowanej. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w tym punkcie końcowym pomiędzy pacjentami w grupach interwencji a pacjentami w grupach kontrolnych. Należy jednak dodać, że oceniana w badaniu PETIT jakość życia w ramach drugorzędowego punktu końcowego nie obejmowała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (15/22 w ramieniu PLC i 20/45 w ramieniu ELT).

W dwóch analizowanych próbach zaobserwowano w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowił odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie przewagą technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora.

W badaniu PETIT istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami raportowano na korzyść ELT w zakresie odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej (**OR=4,31 95% CI (1,39; 13,24), p=0,011**). We wszystkich kohortach wiekowych, poza pacjentami w wieku 1-5 lat (ELT – 60%, PLC – 80%), uzyskano większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie ELT w porównaniu do PLC, jednak znamiennej statystycznie różnicę uzyskano jedynie w przypadku kohorty pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (**RR=11,76 95% CI (2,18; 63,40), p<0,05**). W badaniu PETIT odnotowano również istotnie statystycznie większy korzystny efekt w grupie pacjentów stosujących ELT vs. PLC w zakresie: większej liczby pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie (**OR=5,84 95% CI: (1,18; 28,9), p=0,0017**), zmniejszenia zapotrzebowania na terapię ratunkową (**OR=0,1 95% CI: (0,04;0,49), p=0,002**) oraz redukcji krwawień (**RR=0,38 95% CI: (0,23; 0,61), p<0,05**).

W badaniu PETIT2 odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przez 6 tyg. lub więcej w okresie 5-12 tyg. fazy randomizowanej był znacząco większy w grupie ELT niż PLC, wynik w populacji ogólnej był istotny statystycznie i wyniósł **OR=18,0 95% CI (2,3; 140,9), p=0,0004**. W poszczególnych kohortach podobnie jak w badaniu PETIT większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź w grupie interwencji, istotną statystycznie różnicę uzyskano tylko dla kohorty 6-11 lat (**RR=7,66 95% CI (1,78; 32,99), p<0,05**). W próbie odnotowano również różnice na korzyść ELT które były znamienne statystycznie w następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie w czasie od 1-12 tyg. (**OR=11,7 95% CI: (4,0; 34,5), p=0,0001**), odpowiedź na leczenie w okresie 1-6 tyg. (**OR= 8,3 95% CI: (2,7; 25,1), p=0,00018**), utrzymująca się odpowiedź na leczenie w czasie 12 tyg. (**OR= 25,3 95% CI: (8,2; 78,7), p<0,0001**) oraz zapotrzebowanie na terapię ratunkową (pacjenci ogółem) (**OR=0,44 95% CI: (0,2; 0,9), p=0,032**). W przypadku redukcji krwawień nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, pomimo to zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów, u których krwawienia ustąpiły po 12 tygodniach stosowania terapii ELT w porównaniu do wartości wyjściowych (wyjściowo: 71% vs po 12 tyg.: 37%) natomiast w grupie PLC spadek ten był mniejszy (wyjściowo: 69% vs 12 tyg.: 55%).

Fazy open-label badań PETIT i PETIT2 rozpoczęły się po zakończeniu faz randomizowanych w obu przypadkach trwały 24 tyg., gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali ELT. W trakcie fazy otwartej w badaniach PETIT i PETIT2 około 80% pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie. W badaniu PETIT2 określono również: średnią (SD) skumulowanych tygodni z odpowiedzią na leczenie w czasie od 4 do 24 tyg. fazy otwartej która wyniosła: 10,7 (7,7) tygodni; średnią (SD) najdłuższej utrzymującej się ciągłej odpowiedzi na leczenie w okresie 1-24 tyg. fazy otwartej równej: 8,5 (7,7) tygodni. Zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe w obu badaniach uplasowało się w zakresie od 13% do 24% wszystkich pacjentów.

Należy zwrócić uwagę na główne ograniczenia powyżej opisanych badań takie jak brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, w którymkolwiek badaniu włączonym do analizy klinicznej oraz fakt, że w badaniu PETIT2 nie oceniano jakości życia a ocena jakości życia w badaniu PETIT stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, dodatkowo ocena ta nie obejmowała wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (15/22 w ramieniu PLC i 20/45 w ramieniu ELT). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach PETIT i PETIT 2 uwzględniono surogatowy punkt końcowy – liczba płytek krwi. Ocena krwawień stanowiła drugorzędowy punkt końcowy i zgodnie z uwagami autorów AKL wnioskodawcy zastosowana skala WHO, nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP. Warto również zauważyć, że badanie PETIT włączało pacjentów z ITP trwającą powyżej 6 miesięcy, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem przewlekłej ITP która wg obecnie obowiązujących definicji utrzymuje się ponad 12 miesięcy. Dodatkowo niska liczebność włączonych do badań PETIT i PETIT2 pacjentów, odpowiednio 67 i 92 pacjentów, szczególnie w grupie stosującej placebo, odpowiednio w PETIT i PETIT2 22 osoby i 29 osób oraz mała liczebność badanych pacjentów w wieku 1-5 lat (odpowiednio 15 i 20 pacjentów) stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Ważnym ograniczeniem jest również brak danych długookresowych odnośnie

stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz brak danych odnośnie optymalnego czasu terapii i stanu pacjentów po zakończeniu terapii ELT

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania eltrombopagu na podstawie ChPL Revolade odnoszą się szczególnie do incydentów zakrzepowo-zatorowych, krwawień po przerwaniu stosowania eltrombopagu, wytwarzania retykuliny w szpiku kostnym i związanego z tym ryzyka zwłóknienia szpiku kostnego, zmian w oku czy utraty odpowiedzi na eltrombopag. Należy podkreślić, że wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniach PETIT i PETIT2 nie odnoszą się w szczególności do wymienionych powyżej zagadnień.

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania PETIT jako najczęstsze AE podczas stosowania ELT w fazie randomizowanej i fazie open-label raportują: bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. W fazie randomizowanej badania PETIT przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ELT w porównaniu do PLC wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których występowały wymioty (RR=0,32 95% CI:(0,11; 0,95)). W przypadku innych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu PETIT2 najczęściej w grupie ELT występowały: zapalenia jamy nosowo-gardłowej, zapalenia błon śluzowych nosa oraz katar. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELT i PLC w występowaniu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Parametry oceniające prawidłowe funkcjonowanie wątroby były kontrolowane jedynie w badaniu PETIT2 gdzie wykazano: podczas fazy randomizowanej u 5 (8%) z 63 pacjentów otrzymujących ELT trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy dla aktywności aminotransferazy alaninowej, co było przyczyną wykluczenia z badania u 2 pacjentów, natomiast w przypadku 2 z 3 pozostałych pacjentów problem ten został rozwiązany bez przerywania leczenia ELT, pozostały pacjent nie wziął udziału w fazie otwartej badania. W fazie otwartej 6 (7%) z 87 pacjentów wykazywało trzykrotne lub większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej, co w 3 przypadkach skutkowało spełnieniem kryteriów wykluczenia z badania i przerwaniem leczenia.

Badania PETIT i PETIT2 nie oceniały ryzyka związanego z zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi, wystąpieniem nowotworu czy zwłóknieniem szpiku związanego z zastosowaniem ELT w populacji pacjentów pediatrycznych, pomimo przesłanek z poprzednich badań klinicznych z użyciem ELT w populacji osób dorosłych. W dyskusji zawartej w publikacji opisującej badanie PETIT jedynie zaznaczono, że nie raportowano przypadków nowotworów i zakrzepicy w obu badaniach PETIT, a długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii ELT u dzieci jest prowadzona. Stan szpiku kostnego (w celu wykrycia ewentualnych zwłóknień) nie był monitorowany w badaniu PETIT, decyzję braku kontroli szpiku uzasadniono małym ryzykiem wystąpienia zwłóknień co wg. autorów badania poparte jest wynikami badań z użyciem antagonistów receptora tromboopoetyny, w których wykazano niskie ryzyko postępujących zwłóknień nawet podczas 2-5 letniego leczenia w populacji dorosłych, oraz jednym badaniem retrospektywnym (Ghanima 2014) z udziałem 16 dzieci, w którym po leczeniu antagonistami receptora tromboopoetyny raportowano niski stopień zwłóknienia szpiku. W próbie klinicznej PETIT2 również nie oceniano stanu szpiku kostnego pacjentów. Wystąpienie lub pogorszenie zaćmy podczas stosowania ELT, które jest także jednym z potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ELT, nie zostało objęte kontrolą w badaniu PETIT, stwierdzono jedynie brak przypadków pogorszenia zaćmy. Natomiast w badaniu PETIT2 powołana komisja do oceny zdarzeń ocznych rozpoznała jeden nowy przypadek zaćmy (n=1) oraz progresję zaćmy (n=1).

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania ELT w populacji pediatrycznej jednak odnaleziono ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania ELT u pacjentów dorosłych, które wskazuje na ryzyko wystąpienia: zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zmian w szpiku kostnym (zwłóknienia), a także hepatotoksyczności manifestującej się m.in. zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych lub u pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C – ryzykiem dekomensacji wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu z interferonem oraz rybawiryną. Kolejne ostrzeżenie z zakresu bezpieczeństwa stosowania ELT dotyczyło ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów dorosłych z małopłytkowością w przebiegu przewlekłych chorób wątroby o różnej etiologii. Podkreślono, że ELT nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

Dodatkowo warto zauważyć, że autorzy publikacji Depre 2017 zalecają uważne monitorowanie pacjentów leczonych antagonistami receptora tromboopoetyny, ponieważ zauważono dotychczas nieraportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem eltrombopagu (również romiplostymu). Podkreślono konieczność pozyskania kolejnych danych w celu uniknięcia działań niepożądanych, które mogą być omylnie przypisane innym przyczynom.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo bez względu na implementację zaproponowanego RSS. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wynosi dla porównania ELT+SoC vs PLC+SoC 1 555 704 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, natomiast [REDACTED] PLN/QALY z RSS (wartości ICUR z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone, ze względu na mały udział pacjentów w kosztach terapii).

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można wnioskować, że technologia jest kosztowo użyteczna z prawdopodobieństwem wynoszącym 0%.

Analiza progowa:

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Progowa cena zbytu za opakowanie leku Revolade (eltrombopag), przy uwzględnieniu proggu opłacalności na poziomie 130 002 PLN/QALY wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 742,88 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 485,76 PLN,
- z perspektywy wspólnej:
 - Revolade, 28 tabl. á 25 mg – 746,34 PLN,
 - Revolade, 28 tabl. á 50 mg – 1 492,69 PLN.

Oszacowane ceny progowe są niższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę, które wynoszą:

- Revolade, 28 tabl. á 25 mg – [REDACTED] PLN,
- Revolade, 28 tabl. á 50 mg – [REDACTED] PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 4,8 mln PLN, 6,1 mln PLN i 7,4 mln PLN kolejno w pierwszym, drugim i trzecim roku funkcjonowania wnioskowanego PL. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN i [REDACTED] mln PLN w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2029 r.). Natomiast w ramach scenariuszy skrajnych wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Revolade w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 4,7 mln PLN, 4,5 mln PLN i 4,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN (2017 r.), [REDACTED] mln PLN (2018 r.), [REDACTED] mln PLN (2019 r.);
- w wariantcie maksymalnym 7,0 mln PLN, 10,2 mln PLN, 13,1 mln PLN, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.). Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN, [REDACTED] mln PLN w odpowiednio pierwszym, drugim oraz trzecim roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono **2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami**, tj. AWMSG 2016 (Walia) i SMC 2017 (Szkocja), odnoszące się do populacji pediatrycznej z przewlekłą ITP, przy czym wskazanie w obu przypadkach nieznacznie się różniło w zakresie wieku populacji docelowej: 1-18 lat w przypadku rekomendacji walijskiej oraz 1-17 lat rekomendacji szkockiej. Warunkiem pozytywnej rekomendacji w obu przypadkach jest dostępność PAS oraz cena leku nie wyższa niż proponowana. Dodatkowo, SMC ograniczyło refundację do pacjentów z ciężką objawową przewlekłą ITP lub wysokim ryzykiem krwawienia. W uzasadnieniu dla rekomendacji AWMSG powołano się na wyniki badania PETIT1 i PETIT2 wskazując, że obserwowany w tych próbach korzyść kliniczna eltrombopagu w populacji pediatrycznej był zbliżony względem wcześniej otrzymanych wyników dla populacji dorosłej (zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomu pozwalającego na kontrolę ryzyka krwawień). Podano również, że główna niepewność wyników badań klinicznych PETIT związana jest ze stopniem zachowania odpowiedzi w okresie długofalowym. Podkreślono, że profil

bezpieczeństwa eltrombopagu dla populacji pediatrycznej jest zbliżony do populacji dorosłej, przy czym u dzieci stwierdzono większą liczbę zdarzeń niepożądanych takich jak infekcje górnych dróg oddechowych i neutropenię. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt wycofania się z leczenia 5/92 pacjentów z powodu podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bussel 2015** J.B. Bussel, P. Garcia de Miguel, J.M. Despotovic, J.D. Grainger, J. Sevilla, V.S. Blanchette, L. Krishnamurti, P. Connor, M. David, K.B. Boayue, D.C. Matthews, M.P. Lambert, L.M. Marcello, M. Iyengar, G.W. Chan; Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study; *Lancet Haematol* 2015 Aug;2(8):e315-25
- Elegbaly 2016** A.S. Elgebaly, G. El Ashal, M.Elfil, A. Menshawy; Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia:Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials; 2016, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1-10
- Grainger 2014** Grainger J, Routledge D, Kruse A, i wsp. Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: long term follow up data in 34 patients. *Blood* 2014; 124: 4206
- Grainger 2015** Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, i wsp. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58
- Keefe 2015** Keefe PJ, Morrissey MC, McGuinn CE, Bussel JB. Randomized double-blind study of increasing doses of eltrombopag in patients with chronic ITP. *Blood* 2015; 126:23 (1057). <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1057>
- Neunert 2016** C. Neunert, J. Despotovic, K. Haley i wsp. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study; *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1407–1413
- Ramaswamy 2014** Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, i wsp. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):600-5.e4

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ABHH 2013** Loggetto SR, et al., Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira-2012, *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 35.6 (2013): 417-427.
- AIEOP 2010** De Mattia, D, et al., Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines, *Acta haematologica* 123.2 (2009): 96-109.
- ASH 1996** George, James N., et al., Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology, *Blood* 88.1 (1996): 3-40.
- ASH 2011** Neunert C, et al., The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, *Blood* 117.16 (2011): 4190-4207.
- AWMSG 2016** Rekomendacje refundacyjne All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation Advice No: 2916 – October 2016, Eltrombopag (Revolade) 25 mg, 50 mg film coated tablets and 25 mg powder for oral suspension.
- BCSH 2003** ITP, ADULT, Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy, *British journal of haematology* 120.1 (2003): 574-596.
- DynaMed 2016** Wytyczne opracowane przez Dynamed Plus, Immune thrombocytopenia (ITP) in children, Overview and Recommendations, 2016 <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T910404/Immune-thrombocytopenia-ITP-in-children#Management-Recommendations>
- ICR 2010** Provan D, et al., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood* 115.2 (2010): 168-186.
- JSPH 2005** Shirahata A, et al., Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura, *International journal of hematology* 83.1 (2006): 29-38.
- SMC 2017** Rekomendacje refundacyjne Scottish Medicines Consortium, Product update: eltrombopag (Revolade®) film-coated tablets 25mg and 50mg, SMC No. (1206/17), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eltrombopag_Revolade_Abbreviated_FINAL_Dec_2016_for_website.pdf

Pozostałe publikacje

- Bansal 2010** Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 403–7.
- CHPL Revolade** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade
- Cines 2005** D.B. Cines, J.B. Bussel; How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP); *BLOOD*, 2005 Vol. 106, Nr 7

- Cines 2009** D.B. Cines, J.B. Bussel, H.A. Liebman, E.T. Luning Prak; The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity; BLOOD, 2009, Vol. 113, Nr 26
- Cummins 2012** Cummins E, Fielding S, Scott N, Rothnie K, Crowther M, Fraser C, Brazzelli M. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0004/82606/ERGReport-12-07-01.pdf.
- DGL 2016** Komunikat DGL 21-06-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6879.html>
- Depre 2017** Depré, F., et al. "Bidirectional inefficacy or intolerance of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review." Blood transfusion= Trasfusione del sangue (2017): 1.
- Donato 2006** Donato H, Picon A, Rapetti MC, et al. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 737–9
- Erllich 2015** Ehrlich LA. Clinical Review. NDA 022291, S-015 Promacta® (eltrombopag) tablets. May 26, 2015
- Estymator 2006** Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf
- Feudjo-Tepie 2008** Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):711-2
- Ghanima 2014** Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica* 2014; 99: 937–44
- Iskedjian 2012** Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *J Med Econ.* 2012;15(2):313-31.
- IWG 2009** F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer, M. Michel, D. Provan, D.M. Arnold, J.B. Bussel, D.B. Cines, B.H Chong, N. Cooper, B. Godeau, K. Lechner, M.G. Mazzucconi, R McMillan, M. A. Sanz, P. Imbach, V. Blanchette, Thomas Kuhne, M. Ruggeri, J.N. George; Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group; BLOOD, 2009 Vol. 113, Nr.11
- Kowalczyk 2012** J.R. Kowalczyk; Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – zasady postępowania; *Pediatrics Po dyPlomie* Tom 16 Nr 3, Czerwiec 2012
- Lerner 2015** Lerner A, Patricia Jeremias, and Torsten Matthias. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing, *International Journal of Celiac Disease* 3.4 (2015): 151-155.
- NIHR 3014** National Institute for Health Research; Horizon Scanning Centre. Eltrombopag (Revolade) for children with chronic immune thrombocytopenic purpura. July 2014.
- Panel Ekspertów** Sprawozdanie ze spotkania Panelu Ekspertów. Data on file
- PLATE** Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematol. Pol.* 2009 ; 40(4): 843-849.
- Portielje 2001** Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 May 1;97(9):2549-54.
- Richert-Przygońska 2014** M. Richert-Przygońska, N. Bartoszewicz, Fabian Przygoński, Mariusz Wysocki. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematol. Pol.* 2014 ; 45(1): 69-75.
- Rither-Przygońska 2014** M. Rither-Przygońska, N. Bartoszewicz, F. Przygoński, M. Wysocki; Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji; *ACTA HAEMATOLOGICA POLONICA* 45 (2014) 69 – 75.
- Rosthøj 2012** Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, Zeller B, Tedgård U, Henter JI; NOPHO ITP Working Group. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):761-6.
- Segal 2006** Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006 Nov;4(11):2377-83
- 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 immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):1893-903.
- TA221** Cummins E, Fielding S, Scott N, Rothnie K, Crowther M, Fraser C, Brazzelli M. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0004/82606/ERGReport-12-07-01.pdf

- Terrel 2010** D. Terrell , L.A. Beebe, S.K. Vesely, B.R. Neas, J.B. Segal, J. N. George ; The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports; Am. J. Hematol. 85:174–180, 2010.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- Zawilska 2009** K. Zawilska; Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu; Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 4, str. 843–849
- Zawilska 2011** K. Zawilska; Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny; Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011

14. Załączniki

- Załącznik 1. Revolade (Elrommbopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza Problemu Decyzyjnego, mgr [REDAKTOWANE], Kraków, wrzesień 2016;
- Załącznik 2. Revolade (Elrommbopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza Kliniczna (AK), Przegląd systematyczny badań, [REDAKTOWANE], Kraków, wrzesień 2016;
- Załącznik 3. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego, Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia, mgr [REDAKTOWANE], Kraków, wrzesień 2016;
- Załącznik 4. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza Ekonomiczna, [REDAKTOWANE], Wersja 1.3, Kraków, wrzesień 2016;
- Załącznik 5. Stosowanie produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu lekowego. Analiza Racjonalizacyjna, [REDAKTOWANE]. Kraków, wrzesień 2016.
- Załącznik 6. Stosowanie produktu Revolade (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat w ramach programu lekowego, UZUPEŁNIENIE, Kraków, styczeń 2017.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego