



Rekomendacja nr 14/2017

z dnia 6 marca 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., Revolade, Eltrombopag, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revolade we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania eltrombopagu u dzieci chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, głównie w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W pierwszorzędowym punkcie końcowym (odpowiedź na leczenie) co prawda wykazano przewagę istotną statystycznie, ale w analizie podgrup różnice nie były istotne statystycznie.

Należy mieć na uwadze, że w badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: uzyskanie remisji, czas do remisji, czy przeżycie. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z: rozbieżnością w definicji przewlekłej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) między badaniem PETIT a obecnymi wytycznymi (w badaniach to nieustąpienie objawów po 6 miesiącach, w wytycznych American Society of Hematology po 12 miesiącach), a także niskimi liczebnościami grup badanych oraz brakiem badań długookresowych.



Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo, nawet przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka. Podkreślenia wymaga także fakt, że w modelu ekonomicznym dla części zdarzeń, wykorzystano dane dotyczące populacji osób dorosłych lub też populacji dzieci, u których przewlekła IPT była definiowana jako utrzymywanie się choroby przez okres 6 miesięcy.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analiza ta budzi wątpliwości pod względem oszacowania populacji docelowej. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, wskazują, że obciążenie budżetu płatnika publicznego może być wyższe niż przedstawione w analizie wnioskodawcy. Wariant obliczeń, który ma największy wpływ na wyniki analizy (wariant skrajnie maksymalny w oparciu o dane NFZ) wskazuje, że koszty ponoszone na refundację w trzech kolejnych latach mogą być wyższe o ok. 8,6, 18,0 i 26,3 mln PLN niż wskazane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy (wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka).

Jednocześnie proponowany instrument podziału ryzyka nie spełnia swej roli i nie zabezpiecza wystarczająco budżetu płatnika. Ponadto mimo zastosowania instrumentu obliczenia wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii, co uzasadniałoby jego pogłębienie. Należy także podkreślić, że wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w żadnym z krajów europejskich, zaś odnalezione rekomendacje refundacyjne jako ograniczenie wskazują cenę leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

Klasyfikacja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wyróżnia następujące postaci choroby:

- 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych, we wnioskowanym wskazaniu zaleca się stosowanie kortykosteroidów w wysokich dawkach (deksametazon lub metyloprednizolon) i/lub immunoglobuliny dożylniej (IVIg). Wytyczne wskazują także na możliwość stosowania romiplostymu i rytuksymabu.

Kortykosteroidy oraz immunoglobuliny są obecnie finansowane ze środków publicznych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17)). Romiplostym i rytuksymab nie są obecnie refundowane w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Revolade zawiera substancję czynną eltrombopag (ELT), która uczestniczy w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny i wytwarzania płytek krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade wnioskowany lek jest wskazany do stosowania:

- 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),
- 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.

Wnioskowane wskazanie zakłada populację węższą od wskazania rejestracyjnego leku wymienionego powyżej w pozycji pierwszej. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, lek stosowany ma być u pacjentów w wieku 1-18 lat z rozpoznaniem ITP, u których zanotowano niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności ELT przeprowadzono w porównaniu z placebo (ELT+leczenie standardowe vs. Placebo (PLC)+leczenie standardowe). Do analizy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją (PETIT i PETIT2). Liczba pacjentów włączonych do badań (faza randomizowana) wynosiła 67 i 92 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 7 i 13 tygodni (faza randomizowana). Wiarygodność metodologiczna badań została oceniona na 4/5 punktów w skali Jadad (brak punktu za metodę randomizacji). Nie oceniano badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, zalecanego do oceny badań z randomizacją. Ponadto do porównania włączono abstrakt konferencyjny Keefe 2015 obejmujący porównanie ELT vs. PLC. Liczba pacjentów wynosiła 35 osób, a okres obserwacji fazy zaślepionej 8 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kliniczną ELT w porównaniu z romiplostymem (ROM). Do analizy włączono 4 badania obserwacyjne (Ramaswamy 2014, Grainger 2014 stanowiący abstrakt konferencyjny, ICON2, Depre 2017), w których liczebność pacjentów wynosiła 33-89 pacjentów, zaś okres obserwacji 6-55 mies./1-32 mies-5 lat.

Skuteczność

ELT vs. PLC

Wyniki badań włączonych do analizy skuteczności wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo dla punktów końcowych, obejmujących:

- Prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem, RB(korzyść względna) (95% CI)= 1,96 (1,10; 3,92), $p < 0,05$, OR(iloraz szans)(95% CI)= 4,31 (1,39; 13,24), $p = 0,011$, NNT(liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) (95% CI)= 3 (2; 22) – badanie PETIT;
- Ponad 11-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (przez ≥ 6 tyg. w czasie od 5-12 tyg.) w populacji ogółem, RB(95% CI)=11,51 (2,24; 66,0), $p < 0,05$, OR(95% CI)= 18,0 (2,3; 140,9), $p = 0,0004$, NNT(95% CI)= 3 (2; 30) – badanie PETIT2;

- Prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (w czasie od 1-12 tyg.) w populacji ogółem, RB(95% CI)= 3,61 (1,90; 7,67), $p < 0,05$, OR(95% CI)= 11,7 (4,0; 34,5), $p = 0,0001$, NNT(95% CI)= 2 (2; 4) – badanie PETIT2;
- Prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (w czasie od 1-6 tyg.) w populacji ogółem, RB(95% CI)= 3,59 (1,73; 8,30) $p < 0,05$, OR(95% CI)= 8,3 (2,7; 25,1), $p = 0,00018$, NNT(95% CI)= 3 (2; 5) – badanie PETIT2;
- Prawie 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w czasie 12 tyg. w populacji ogółem, RB(95% CI)= 11,97 (2,33; 68,57), $p < 0,05$, OR(95% CI)= 25,3 (8,2; 78,7), $p < 0,0001$, NNT(95% CI)= 3 (2; 5) – badanie PETIT2;
- Prawie 6-krotnie wyższa szansa uzyskania utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem, OR(95% CI)= 5,84 (1,18; 28,9), $p = 0,0017$ – badanie PETIT;
- Mniejsze o 73% ryzyko zapotrzebowania na terapię ratunkową w populacji ogółem, RR(ryzyko względne) (95% CI)= 0,27 (0,11; 0,61), $p < 0,05$, OR(95% CI)= 0,1 (0,04; 0,49), $p = 0,002$, NNT(95% CI)= 3 (2; 8) – badanie PETIT;
- Mniejsza o 56% szansa zapotrzebowania na terapię ratunkową w populacji ogółem, OR(95% CI)= 0,44 (0,2; 0,9), $p = 0,032$ – badanie PETIT;
- Mniejsze ryzyko wystąpienia krwawień o 1-4 stopniu nasilenia/2-4 stopniu nasilenia odpowiednio o 62% i 72%, RR(95% CI)= 0,38 (0,23; 0,61), $p < 0,05$, 0,28 (0,10; 0,81), $p < 0,05$.

Brak istotnie statystycznych różnic dla porównania ELT vs. PLC odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- Jakość życia;
- Odpowiedź na leczenie dla populacji 6-11 lat, 1-5 lat – badanie PETIT;
- Odpowiedź na leczenie (przez ≥ 6 tyg. w czasie od 5-12 tyg.) dla populacji 12-17 lat, 1-5 lat – badanie PETIT2;
- Redukcja krwawień w badaniu PETIT2;
- Zapotrzebowania na terapię ratunkową dla subpopulacji w badaniu PETIT2.

Wyniki fazy otwartej badań wskazały, że 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: 10,0 (7,7) tygodni; średnią (SD) najdłużej utrzymującej się ciągłej odpowiedzi na leczenie w okresie 1-24 tyg. fazy otwartej równej: 8,6 (7,8) tygodni. Zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe w obu badaniach uplasowało się w zakresie od 13% do 24% wszystkich pacjentów.

W publikacji Keefe 2015 oceniano skuteczność stosowania zwiększonej dawki ELT wyrażoną jako zmiany liczby płytek krwi dla populacji dorosłych i dzieci. 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.

ELT vs. ROM

W badaniu Ramaswamy 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią za pomocą ELT a ROM w ramach któregośkolwiek punktu końcowego oceniającego liczbę płytek krwi.

W wyniku porównania w badaniu ICON2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią za pomocą ELT a ROM w ramach któregośkolwiek punktu końcowego oceniającego odpowiedź na leczenie.

Zgodnie z opracowaniem Grainger 2014, 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.

Badanie Depre 2017 oceniało oporność krzyżową i / lub wystąpienie działań niepożądanych u pacjentów z ITP leczonych: romiplostymem i eltrombopagiem (TPO-RA). W okresie objętym obserwacją leczono 89 pacjentów z zastosowaniem TPO-RA. 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. Ponadto dokonano posumowania wyników innych badań dotyczących przejścia z jednej terapii TPO-RA na drugą. Wynika z nich, 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.

Bezpieczeństwo

ELT vs. PLC

W analizie bezpieczeństwa istotna statystycznie różnica występowała w przypadku wymiotów. Wyniki wskazały na mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty w grupie ELT (RR(95% CI)=0,32 (0,11; 0,95)).

W badaniu PETIT jako najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania ELT w fazie randomizowanej i fazie otwartej raportowano: bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie.

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 wyłączenia z badania u 2 pacjentów (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 otwartej 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.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej w badaniu Keefe 2015 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 zaćmy. U 3 pacjentów wykonana biopsja szpiku kostnego nie wykazała zwłóknień o 2-3 stopniu nasilenia.

ELT vs. ROM

W badaniu Ramaswamy 2014 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.

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.

Zgodnie z opracowaniem Grainger 2014, zaprzestanie leczenia z powodu skutków ubocznych nastąpiło u 4 pacjentów, 3 chorych przerwało terapię z powodu nieprzebrania zaleceń lekarskich, zmętnienie soczewki było powodem wycofania z badania 1 pacjenta.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade do bardzo częstych działań niepożądanych należą: zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych.

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.

Na stronie FDA odnaleziono 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza kliniczna nie obejmowała analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie pacjentów. Nie oceniano również wpływu terapii ELT na liczbę remisji/czas do remisji ITP. 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 analizy klinicznej wnioskodawcy zastosowana skala WHO, nie jest dostosowana do oceny krwawień u dzieci i młodzieży z przewlekłą ITP;
- W badaniu PETIT włączano 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
- Do analizy porównania ELT vs. ROM włączono jedynie badania obserwacyjne, plasujące się na niższym poziomie hierarchii dowodów naukowych niż badania RCT, które ponadto charakteryzowały się ograniczeniami wpływającymi na wiarygodność wnioskowania na podstawie ich wyników, dotyczącymi m.in. :

- niewielkiej populacji pacjentów w badaniach Ramaswamy 2014 oraz Grainger 2014 (odpowiednio 33 i 34 osoby),
 - braku równoległych grup kontrolnych w badaniach Ramaswamy 2014 oraz Grainger 2014,
 - formy publikacji wyników badania Grainger 2014 (abstrakt konferencyjny), która nie pozwala na zweryfikowanie metodologii badania i wyników,
 - zgodności populacji w badaniach Ramaswamy 2014 i Depre 2017 z wnioskowaną (szersza niż wnioskowana).
- Do analizy dodatkowej porównania ELT vs. PLC włączono badanie Keefe 2015 opisane w formie abstraktu konferencyjnego, który nie pozwala na zweryfikowanie metodologii badania i wyników, ponadto dawkowanie eltrombopagu w badaniu Keefe 2015 nie było zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Revolade.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania PETIT i PETIT2 obejmowały niskie liczebności pacjentów odpowiednio 67 i 92 pacjentów, szczególnie w grupie stosującej placebo (odpowiednio w 22 osoby i 29 osób). Mała liczebność badanych pacjentów dotyczyła przede wszystkim pacjentów w wieku 1-5 lat, odpowiednio 15 i 20 pacjentów.
- Brak jest danych długookresowych odnośnie stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz odnoszących się do 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),
- w badaniu PETIT utracono więcej danych dotyczących pacjentów zrandomizowanych do grupy badanej otrzymującej eltrombopag, niż w grupie kontrolnej. Niezależnie od przyczyny utraty danych, ww. pacjenci kwalifikowani byli jako nieodpowiadający na zastosowane leczenie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej ELT podawanego razem ze standardową terapią (SoC) przeprowadzono względem terapii standardowej (PLC+SoC), przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie czasowym odzwierciedlającym osiągnięcie przez pacjenta 18 r. ż. (około 8,6 roku – 112 4-tygodniowych cykli), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono koszty: ELT, realizacji programu lekowego, opieki uwzględniającej rutynowe konsultacje lekarskie i świadczenia diagnostyczne, standardowej opieki (w tym leczenie przy wystąpieniu niekorzystnych zdarzeń, koszty szpitalne, koszty podawania leków i leczenia farmakologicznego w warunkach ambulatoryjnych). Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELT dla analizowanego porównania jest nieefektywne kosztowo. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem wyniósł 1 555 704 zł/QALY przy nieuwzględnieniu RSS oraz [redacted] przy uwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ oraz 1 554 176 zł/QALY bez RSS i [redacted] z RSS z perspektywy wspólnej. Wartość ta w obydwu wariantach znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie 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.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że technologia jest kosztowo użyteczna z prawdopodobieństwem wynoszącym 0%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Ze względu na brak danych dotyczących ocenianej populacji pacjentów (pacjenci w wieku 1-18 lat z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną) w analizie ekonomicznej wykorzystano dane odnoszące się do innych grup pacjentów, w tym w dużej mierze dotyczące populacji dorosłych pacjentów (m. in. częstotliwość występowania krwawień niewymagających hospitalizacji, częstotliwość leczenia ratunkowego, ryzyko zgonu związanego z krwawieniem wymagającym hospitalizacji).

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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 (łączny 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.
- Część danych wykorzystanych w analizie odnosi się nie do pacjentów z przewlekłą małopłytkowością (trwającą powyżej 12 miesięcy), lecz do pacjentów z małopłytkowością trwającą powyżej 6-ciu miesięcy.
- Należy zwrócić uwagę, że wnioskowanie o skuteczności ELT oparte zostało na wynikach analizy klinicznej, w której zaobserwowano liczne ograniczenia badania PETIT2, jak brak oceny wpływu na przeżycie w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, niską liczebność włączonych do badania pacjentów, brak danych długookresowych odnośnie stosowania ELT w populacji pediatrycznej oraz brak danych odnośnie optymalnego czasu terapii i stanu pacjentów po zakończeniu terapii ELT.
- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie ELT po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 79, 71 i 82 osoby w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: ELT i jego podanie, roczny ryczałt za diagnostykę, kwalifikację i weryfikację leczenia w ramach PL, opiekę standardowej, krwawienia niewymagające hospitalizacji, terapię ratunkowych.

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 programu lekowego. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] w kolejnych latach finansowania wnioskowanego PL (2017-2019 r.).

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wielkości populacji docelowych, w wariancie minimalnym 65, 35, 35 pacjentów i w wariancie maksymalnym 88, 94, 113 pacjentów w poszczególnych latach analizy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wzrost wydatków:

- w wariancie minimalnym o 4,7 mln PLN, 4,5 mln PLN i 4,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (2017-2019 r.) bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS;
- w wariancie maksymalnym o 7,0 mln PLN, 10,2 mln PLN, 13,1 mln PLN, w kolejnych latach finansowania (2017-2019 r.) oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Zastrzeżenia budzi sposób w jaki wnioskodawca oszacował chorobowość populacji wnioskowanej. Zostały one oparte o opinie ekspertów klinicznych, które były skrajnie różne (część ekspertów szacowała łącznie postacie ITP, a część tylko przewlekłą ITP). Ponadto w danych od ekspertów nie wskazano źródeł oszacowań. Sposób przedstawienia danych i wyczenia dla parametru „chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku” na podstawie wyników kwestionariusza jest trudny do weryfikacji.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- 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. 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 celu weryfikacji założeń dotyczących wielkości populacji docelowej odniesiono się do uzyskanych danych NFZ, które w znacznym stopniu odbiegają od liczebności populacji przedstawionej w wariancie maksymalnym. Należy mieć przy tym na uwadze, że dane NFZ również mogą nie w pełni odpowiadać rzeczywistej sytuacji w której wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana, niemniej jednak pozwalają na przyjęcie założenia, że populacja przedstawiona w analizach może być niedoszacowana.

Obliczenia własne Agencji

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 wnioskodawcy.
2. Dane dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego 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 przemnożono 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.

Wyniki wariantu 1 wskazują na 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.

Wyniki 2 wariantu wskazują, że wydatki płatnika publicznego przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu RSS wzrastają, w stosunku do wyników analizy podstawowej, o 8,6/ [] , 18,0/ [] i 26,3/ [] mln PLN. Założenie to ma duży wpływ na wyniki analizy, co wynika bezpośrednio ze zwiększenia liczebności populacji docelowej.

W 3 wariacie, przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu RSS wydatki płatnika w 1 roku działania programu lekowego 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Istnieje ryzyko rozbieżności w interpretacji przewlekłej ITP przy kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (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.
- Sugeruje się rozważenie wprowadzenia zapisu definiującego odpowiedź na leczenie, gdyż może ona być różnie określana. 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.

- 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 wyłączania dla pacjentów osiągających remisję ITP pozwoliłoby na bardziej egalitarne postępowanie z pacjentami włączonymi do PL oraz może przełożyć się na oszczędności dla płatnika publicznego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek odpowiedników dla leku rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0).

Według oszacowań analizy racjonalizacyjnej szacowana kwota uwolnionych środków przy założeniu, że wprowadzone leki generyczne (dla leku MabThera) będą miały cenę niższą o 25% od preparatów oryginalnych wyniesie w okresie 3 lat 117,7 mln PLN. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii ELT we wnioskowanym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne: DynaMed 2016 (USA), Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH 2013), American Society of Hematology (ASH 2011, 1996), Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP 2010), International Consensus Report (ICR 2010), Japan Society of Pediatric Hematology (JSPH 2005), British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2003). Z wymienionych opracowań w 5 odniesiono się do zastosowania eltrombopagu u dzieci.

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 anti-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 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, tj. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2016) i Scottish Medicines Consortium (SMC 2017), 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.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.12.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.554.2016.8.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748204, Revolade, Eltrombopag, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990748235, w ramach programu lekowego Leczenie

pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 20/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) kod EAN: 5909990748204, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, 21/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) kod EAN: 5909990748235, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) kod EAN: 5909990748204, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2017 z dnia 6 marca 2017 roku w sprawie oceny leku Revolade (eltrombopag) kod EAN: 5909990748235, w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”
3. Raport nr OT.4351.40.2016 „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)”, Data ukończenia: 24 luty 2017 r. „