



Opinia nr 16/2017

z dnia 15 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań \acute{a} 250 μ g we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań \acute{a} 250 μ g we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nplate we wskazaniu: leczenie przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ICD10: D69.3).

W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych autorzy najnowszego przeglądu systematycznego Cines 2017 wskazują, że romiplostym wykazał: korzystny profil bezpieczeństwa (bez względu na przebycie zabiegu splenektomii lub jej brak przed leczeniem romiplostymem), skuteczność w ramach utrzymania liczby płytek krwi w docelowym zakresie w obu grupach (po i bez splenektomii). Dodatkowo romiplostym nie zwiększa ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo i standardowej opieki.

W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do powyżej wymienionego przeglądu) porównujących romiplostym z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: trwała odpowiedź płytkowa, ogólna odpowiedź płytkowa, wymóg doraźnego leczenia ratunkowe, trwała odpowiedź i stała dawka, ogólna częstość zastosowania splenektomii, ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia, liczba tygodni z odpowiedzią płytkową, częstość występowania objawów krwawienia.



W przypadku populacji pediatrycznej autorzy najnowszego przeglądu systematycznego Youping Li 2017 wskazują, że agoniści receptora dla trombopoetyny mogą poprawiać trwałą i całkowitą odpowiedź płytkową u pacjentów pediatrycznych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w porównaniu z placebo. W ramach randomizowanych badań klinicznych (włączonych do powyżej wymienionego przeglądu) porównujących romiplostyn z placebo wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji jest skuteczniejsze w odniesieniu do następujących punktów końcowych: długotrwała odpowiedź płytkowa, całkowita odpowiedź płytkowa.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nplate (romiplostyn), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP – ang. *Immune/Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) (kod ICD-10: D69.3) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością.

Zachorowalność roczną w ogólnej populacji dorosłych w Polsce szacuje się na 3,5/100 000. Wśród chorych w wieku 30-60 lat więcej jest kobiet.

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

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

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

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią medyczną możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu jest eltrombopag (produkt leczniczy Revolade). Wskazana technologia nie jest objęta refundacją w Polsce, jednakże jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Wybór eltrombopagu jako technologii alternatywnej został również potwierdzony wytycznymi praktyki klinicznej ze względu na przynależność do grupy agonistów receptor dla trombopoetyny (TPO-R – ang. *Thrombopoietin Receptor*), do której należą również wnioskowana technologia.

Wytyczne kliniczne wskazały ponadto na możliwość stosowania rytuksymabu (produkt leczniczy Mabthera) w populacji pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, jednakże wspomniana technologia nie jest zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Romiplostyn jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi.

Zgodnie z dokumentami EMA Nplate jest aktualnie zatwierdzony do stosowania u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Zgodnie ze zleceniem, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Nplate (romiplostym) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy ogólnej populacji pacjentów we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), natomiast wskazanie rejestracyjne jest zawężone do subpopulacji dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono łącznie 37 publikacji dotyczących stosowania romiplostymu w analizowanej populacji pacjentów, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- 9 opracowań wtórnych (przeglądy niesystematyczne, przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez): Cersosimo 2009, Cooper 2012, Lam 2010, Ipema 2009, Keating 2012, Rodeghiero 2013, Cines 2017, Youping Li 2017, Zeng 2011
- 7 badań RCT opisanych w 21 publikacjach:
 - Kuter 2008a, Kuter 2008b (dodatkowe publikacje: Bussel 2006, Newland 2006, Gernsheimer 2010, George 2009, Weitz 2012, Sanz 2011, Michel 2011),
 - Kuter 2010 (dodatkowe publikacje: Kuter 2012),
 - Shirasugi 2011 (dodatkowe publikacje: Shirasugi 2009, Shirasugi 2012, badanie 20060113),
 - Bussel 2011 (dodatkowe publikacje: Bussel_2015, Klaassen_2011),
 - Elalfy 2011,

- Tarantino 2016 (dodatkowa publikacja: Mathias 2016)
- 7 jednoramiennych badań eksperymentalnych/obserwacyjnych: Bussel 2009, Kuter 2013, Newland 2015, Steurer 2017, Khellaf 2011, Janssens 2016, Janssens 2015.

Ze względu na odnalezienie opracowań wtórnych, w których dokonano jakościowej analizy wyników głównych badań oceniających efektywność kliniczną i bezpieczeństwo romiplostymu, analizę skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w niniejszym opracowaniu oparto na wynikach przeglądów systematycznych opublikowanych w 2017 roku:

- w odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych – przegląd Cines 2017 do którego włączono do niego 13 badań: 4 badania RCT, 7 badań jednoramiennych, 2 otwarte badania przedłużonej fazy;
- w odniesieniu do populacji pediatrycznej – przegląd Youping Li 2017 do którego włączono 5 badań RCT.

W ramach dodatkowych informacji dotyczących efektywności klinicznej romiplostymu przedstawiono również zbiorczą analizę wyników głównych badań przeprowadzoną przez EMA w ramach procesu rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla preparatu Nplate. W analizie dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w populacji po przeprowadzonym zabiegu splenektomii i w populacji bez splenektomii.

Jako uzupełnienie powyższych dowodów naukowych uwzględniono również publikacje:

- Steurer 2017 – wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu przedstawienie stosowania romiplostymu, w szczególności w aspekcie dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa leku, w leczeniu ITP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie. Do badania włączano dorosłych pacjentów (>18 r.ż.) z ITP, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę romiplostymu. Maksymalna liczba pacjentów w danym ośrodku wynosiła 25. Dane zbierano co 3 miesiące przez 2 lata od pierwszej dawki leku. Do analizy włączono 340 chorych leczonych w 73 ośrodkach zlokalizowanych na terenie 7 europejskich krajów (Austrii, Belgii, Czech, Francji, Grecji, Portugalii i Szwecji).
- Khellaf 2011 – retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ROM w leczeniu dorosłych chorych na ITP. Okres obserwacji wynosił 24 mies. Do badania włączono 39 pacjentów. Romiplostym stosowano w dawce początkowej 1µg/kg/tydzień. Dawkę leku dostosowywano następnie w zależności od poziomu odpowiedzi płytkowej. Maksymalna dawka ROM: 10 µg/kg/tydzień. Pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w tym ratunkowe).

W celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans.

Skuteczność

Populacja pacjentów dorosłych

Zgodnie z wynikami przeglądu Cines 2017, do analizy włączono 1111 pacjentów, z czego 978 otrzymywało tylko romiplostym, 65 wyłącznie placebo lub opiekę standardową (SOC – ang. *standard of care*), a 68 otrzymywało placebo/SOC w fazie podstawowej i romiplostym w fazie przedłużonej;

Odpowiedź na leczenie (uzyskanie co najmniej raz liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/L$ bez terapii ratunkowej w ciągu 4 tyg.) osiągnęło 82% pacjentów po splenektomii oraz 91% bez splenektomii w grupie

romiplostymu. Trwałą odpowiedź (utrzymywanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/L$ przez 9 z 12 tyg., bez terapii ratunkowej w ciągu 4 tyg.) wśród leczonych romiplostymem odnotowano u 68% po splenektomii oraz u 80% bez splenektomii;

W ramach publikacji autorzy wskazują, że romiplostym wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, bez względu na przebycie zabiegu splenektomii lub jej brak przed leczeniem romiplostymem; długoterminowe leczenie romiplostymem pozwalało utrzymać liczbę płytek krwi w docelowym zakresie w obu grupach (po i bez splenektomii); romiplostym nie zwiększa ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych w porównaniu z placebo/SOC. Romiplostym wydaje się być opcją terapeutyczną dla pacjentów z ITP bez względu na przebyty bądź nie zabieg splenektomii.

Zgodnie z wynikami randomizowanych badań włączonych do przeglądu stosowanie ROM vs PLC wiązało się z uzyskaniem istotnymi statystycznie różnicami w zakresie następujących punktów końcowych:

- Kuter 2008a, Kuter 2008b:
 - liczby pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź płytkową – 50% vs 2%;
 - liczby pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź płytkową – 83% vs 7%;
 - liczby pacjentów uzyskujących wymóg doraźnego leczenia ratunkowego – 23% vs 60%;
 - liczby pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź i stosujących stałą dawkę – 41% vs 0%.
- Kuter 2010:
 - ogólna częstość zastosowania splenektomii – 8,9% vs 36,4%, OR=0,17 (CI 95%: 0,08; 0,35);
 - ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia – 11,5% vs 29,9%, OR=0,31 (CI 95%: 0,15; 0,61);
- Shirasugi 2011:
 - liczba tygodni z odpowiedzią płytkową (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/L$) – 11 vs 0;
 - częstość występowania objawów krwawienia – w 12-tygodniowym okresie obserwacji, 72,7% vs 100%.

Populacja pediatryczna

Zgodnie z wynikami przeglądu Youping Li 2017, do którego włączono 5 badań randomizowanych z grupą kontrolną (261 pacjentów). Zgodnie z wynikami przeglądu stosowanie zaobserwowano różnice istotne statystycznie w zakresie:

- wyższego odsetka pacjentów osiągających długotrwałą odpowiedź płytkową:
 - ELT vs PLC – 40% vs 3%,
 - ROM vs PLC – 52% vs 10%,
- wyższego prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi płytkowej:
 - ELT vs PLC – prawie trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo – RR=2,64 (95%CI: 1,58; 4,44);
 - ROM vs PLC – ponad pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo – RR=5,05 (95%CI: 2,21; 11,53);

W ramach istotnych klinicznie krwawień ELT istotnie statystycznie zmniejszył o 63% ryzyko ich wystąpienia, natomiast w przypadku ROM nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe, odsetek działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych pomiędzy agonistami receptora TPO a placebo nie różnił się w sposób istotny statystycznie.

W ramach publikacji autorzy wskazują, że agoniści receptora TPO mogą poprawiać trwałą i całkowitą odpowiedź płytkową u pacjentów pediatrycznych z ITP w porównaniu z placebo.

Dodatkowa analiza skuteczności

W ramach publikacji Steurer 2016 do analizy włączono 340 pacjentów, spośród których 299 (88%) ukończyło 2-letni okres obserwacji. 2/3 pacjentów rozpoczęło leczenie romiplostymem przed zabiegiem splenektomii. Większość pacjentów (69%) rozpoczynała leczenie romiplostymem od dawki 1 µg/kg/tydzień. Mediana średniej tygodniowej dawki leku wynosiła 2,8 µg/kg. Czas leczenia (mediana) wynosił 102 tygodnie.

Wyjściowa liczba płytek krwi (mediana) wynosiła $20 \times 10^9/L$ i po 2 tyg. leczenia romiplostymem wartość ta wzrosła i pozostała na poziomie $>50 \times 10^9/L$. Po rozpoczęciu leczenia lekiem odnotowano spadek wskaźnika krwawień ≥ 3 stopnia (z 12 do 2 na 100 pacjento-lat) i zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z ITP (z 87 do 33 na 100 pacjento-lat). Wskaźnik zdarzeń zakrzepowych wynosił 2 na 100 pacjento-lat, a zwłóknienie szpiku kostnego odnotowano u 2 pacjentów.

Zgodnie z wnioskami autorów pacjenci leczeni romiplostymem rzadziej doświadczają epizodów krwawienia oraz hospitalizacji. Dawkowanie, skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej wydają się porównywalne z tymi, które obserwowano w badaniach klinicznych.

W ramach badania Khellaf 2011 pierwotną odpowiedź płytkową (liczba płytek $>50 \times 10^9/L$) obserwowano u 74% pacjentów. Odpowiedzi długoterminowe (2 lata) obserwowano u 47 (65%) pacjentów, u 37 (79%) utrzymywały się odpowiedzi płytkowe przy medianie liczby płytek wynoszącej $106 \times 10^9/L$ (zakres międzykwartylowy, 75-167 $\times 10^9/L$). 10 pacjentów (21%) nadal przyjmowało romiplostym, pomimo mediany liczby płytek krwi wynoszącej $38 \times 10^9/L$, ale z korzyścią kliniczną (zmniejszona dawka i/lub częstość stosowania leczenia towarzyszącego i / lub zmniejszone krwawienia). Wysokie wyniki epizodów krwawienia i stosowanie leczenia towarzyszącego były wyjściowymi czynnikami predykcyjnymi niepowodzenia romiplostymu.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji wyniki potwierdziły, że stosowanie romiplostymu w praktyce klinicznej jest skuteczne i bezpieczne w przypadku ciężkiej przewlekłej ITP.

Zgodnie z dokumentem dostępnym na stronie EMA wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w populacji po przeprowadzonym zabiegu splenektomii i w populacji bez splenektomii wykazały, że liczba pacjentów z płytkami krwi na poziomie pomiędzy $50 \times 10^9/L$, a $200 \times 10^9/L$ wskazywała na wysoki odsetek reakcji na leczenie w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii (276/376, 73,4% dla grupy pacjentów po splenektomii i 554/648, 85,5% dla grupy pacjentów bez splenektomii). Podczas leczenia romiplostymem, mediana miesięcy z utrzymującą się liczbą płytek krwi na poziomie 50-200 $\times 10^9/L$ wynosiła 6,0 miesięcy u pacjentów po splenektomii i 10,0 miesięcy u pacjentów bez splenektomii. Częstość występowania utrzymującej się odpowiedzi płytkowej wynosiła 67,6% i 79,9% odpowiednio w grupie po splenektomii i bez splenektomii. Spośród nich, niewielu pacjentów utraciło odpowiedź płytkową podczas kolejnego leczenia (7,9% w grupie pacjentów po splenektomii i 6,9% w grupie pacjentów bez splenektomii). Odpowiedzi utrzymywały się w długim okresie, u niektórych pacjentów ponad 5 lat. Wśród tych pacjentów, odsetek badanych z liczbą płytek krwi na poziomie $50 \times 10^9/L$ - $200 \times 10^9/L$ wynosił 68,3% i 63,6%, odpowiednio w grupie po splenektomii i bez splenektomii.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami przeglądu Cines 2017 wskaźnik ciężkich zdarzeń niepożądanych grupie bez splenektomii był o 53% niższy wśród leczonych romiplostymem w porównaniu z placebo/SOC (44,1 vs 94,2 na 100 pacjento-lat), a także 49% niższy w grupie po splenektomii (68,1 vs 133,9 na 100 pacjento-lat).

Dane dotyczące epizodów krwawienia występujące u uczestników badania Kuter 2008 świadczą o poprawie stanu pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z grupy placebo. Terapia ROM istotnie statystycznie przyczynia się do:

- redukcji o 52% ryzyka występowania epizodów związanych z krwawieniem ogółem – RR= 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69)
- redukcji o 92% ryzyka konieczności zastosowania immunoglobuliny jako leku ratunkowego, stosowanego podczas epizodów krwawienia – RR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,17)

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

Dodatkowo, na podstawie analizy wyników z próby Kuter 2008a i 2008b (publikacja Kuter 2008) oraz publikacji dodatkowych stwierdzono dwie istotne statystycznie różnice w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Wykazano, że leczenie romiplostymem w porównaniu z placebo powoduje znamienne:

- prawie trzykrotnie wyższą szansę wystąpienia bólu głowy – OR=2,98 (95% CI: 0,82; 10,89);
- prawie pięciokrotnie wyższą szansę wystąpienia bólu mięśni – OR=4,78 (95% CI: 0,95; 24,08).

W zakresie zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% badanych, wykazano, że w grupie stosujących ROM vs PLC odnotowano znamienne statystycznie różnice w zakresie:

- ponad pięciokrotnie wyższej szansy wystąpienia zawrotów głowy – OR=5,27 (95% CI: 1,62; 17,14)
- prawie pięciokrotnie wyższej szansy wystąpienia bólu brzucha – OR=4,91 (95% CI: 1,16; 20,69),
- prawie pięciokrotnie wyższej szansy wystąpienia niestrawności – OR=4,71 (95% CI: 0,83; 26,85),
- prawie siedmiokrotnie wyższej szansy wystąpienia bólu mięśni – OR=6,67 (95% CI: 0,84; 53,17)
- prawie pięciokrotnie wyższej szansy wystąpienia bólu barków – OR=4,78 (95% CI: 0,95; 24,08).

Brak znamienne statystycznych różnic dotyczących występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych może świadczyć o podobnym poziomie bezpieczeństwa romiplostymu oraz placebo w ich zakresie.

Informacje zawarte w publikacji Weitz 2012 świadczą o istotnie statystycznie dłuższym czasie do wystąpienia epizodów związanych z krwawieniem wśród pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z chorych z grupy placebo (HR: 0,55 (95% CI: 0,36; 0,86)). Dodatkowo wskazano, że epizody związane z krwawieniem połączone z hospitalizacją z tego powodu występowały częściej wśród pacjentów, u których liczba płytek krwi nie przekraczała $50 \times 10^9/l$. Wśród pacjentów z liczbą płytek powyżej tej granicy, jedyny przypadek BRE wystąpił w grupie leczonej romiplostymem, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano żadnego epizodu związanego z krwawieniem i hospitalizacją. W publikacji brak jest danych związanych z poziomem istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Najczęściej występujące działania niepożądane leku Nplate (romiplostym) wg ChPL:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość (wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy), ból głowy;
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca), zatorowość płucna, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, świąd, wybroczyny, wysypka bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania stłuczenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych analiz jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze zidentyfikowanymi komparatorami.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność komparatora przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade.

Populacja pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

W badaniu RAISE mediana liczby płytek krwi w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 16 000/ μ l w obu grupach pacjentów. W grupie eltrombopagu wartość ta utrzymywała się powyżej 50 000/ μ l w czasie wszystkich wizyt kontrolnych począwszy od dnia 15., natomiast mediana liczby płytek krwi w grupie placebo pozostawała < 30 000/ μ l w czasie całego badania.

Odpowiedź na leczenie w postaci liczby płytek krwi w zakresie 50 000-400 000/ μ l bez konieczności doraźnego leczenia ratunkowego uzyskano u znamiennej większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej eltrombopag w czasie 6-miesięcznego okresu terapii ($p < 0,001$). Taką odpowiedź po 6 tygodniach leczenia uzyskano u pięćdziesięciu czterech procent pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Podobna odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi utrzymywała się przez cały okres badania, a odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie na końcu 6-miesięcznego okresu leczenia wyniósł odpowiednio u 52% i 16%.

W momencie rozpoczęcia badania ponad 70% pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w każdej grupie leczniczej zgłaszało jakiegokolwiek krwawienie (stopnie WHO 1-4), a ponad 20% pacjentów zgłaszało znamienne klinicznie krwawienie (stopnie WHO 2-4). Odsetek pacjentów leczonych eltrombopagiem, u których wystąpiło jakiegokolwiek krwawienie (stopnie 1-4) oraz krwawienie znamienne klinicznie (stopnie 2-4) zmniejszył się o około 50% od dnia 15. do końca 6-miesięcznego okresu leczenia.

Badanie TRA100773B. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej < 30 000/ μ l do wartości ≥ 50 000/ μ l w dniu 43.

Tak zdefiniowaną odpowiedź na leczenie uzyskało 43 pacjentów (59%) w grupie eltrombopagu i 6 pacjentów (16%) w grupie placebo.

W badaniach RAISE i TRA100773B w podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z początkową liczbą płytek krwi $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ mediana liczby płytek krwi nie osiągnęła poziomu docelowego ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), mimo że w obydwu badaniach u 43% spośród tych pacjentów, u których stosowano eltrombopag, uzyskano odpowiedź po 6 tygodniach leczenia. Ponadto, w badaniu RAISE u 42% pacjentów z początkową liczbą płytek krwi $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ leczonych eltrombopagiem uzyskano odpowiedź na końcu 6-miesięcznego okresu leczenia. 42% do 60% pacjentów leczonych eltrombopagiem otrzymywało dawkę 75 mg od dnia 29. do końca leczenia.

Eltrombopag podawano 302 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach otwartego badania przedłużonego EXTEND (TRA105325). W badaniu tym 218 pacjentów zakończyło roczne leczenie, 180 pacjentów zakończyło 2-letnie leczenie, 107 pacjentów zakończyło 3-letnie leczenie, 75 pacjentów zakończyło 4-letnie leczenie, 34 pacjentów 5-letnie leczenie i 18 pacjentów zakończyło 6-letnie leczenie. Mediana liczby płytek krwi przed podaniem eltrombopagu wynosiła $19\ 000/\mu\text{l}$. Mediana liczby płytek krwi po 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 latach badania wyniosła odpowiednio $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ i $76\ 000/\mu\text{l}$.

Populacja pediatryczna

Dane dotyczące efektywności eltrombopagu przedstawiono w ramach przeglądu Youping Li 2017.

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla komparatów zaczerpnięto z analiz weryfikacyjnych odnoszących do leków Revolade (eltrombopag) i Mabthera (Rytuksymab). W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia oraz z analizy weryfikacyjnej (AWA) odnoszącej się do zastosowania leku Nplate w populacji pacjentów dorosłych.

Dane kosztowe:

- Cena leku:
 - Nplate – [REDACTED]
 - Revolade – [REDACTED]
- Koszt cyklu:
 - Nplate:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - Revolade – [REDACTED]
- Koszt miesięcznej terapii:
 - Nplate – [REDACTED]
 - Revolade – [REDACTED]

Zgodnie z ChPL Mabthera jego zastosowanie ogranicza się do czterech podań raz na tydzień. Dlatego też całkowity koszt terapii wynosi [REDACTED]

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

Nie uzyskano żadnej opinii eksperta, z oszacowaniami liczby pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, kwalifikujących się do leczenia w ramach terapii ratunkowej preparatem Nplate.

W związku z powyższym, prognoza rocznych wydatków płatnika publicznego (NFZ) na leczenie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną została oszacowana na podstawie analizy wpływu na budżet przedstawionej w analizie weryfikacyjnej (AWA) dotyczącej leku Nplate. Należy podkreślić, iż w w/w AWA, populację docelową stanowili dorośli pacjenci z ITP po niepowodzeniu splenektomii i leczenia farmakologicznego, natomiast zgodnie ze zleceniem MZ, ocena stosowania Nplate (romiplostym) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy ogólnej populacji pacjentów we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3.).

Zgodnie z w/w AWA liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana wynosiła:

- 82 pacjentów w 1 roku;
- 87 pacjentów w 2 roku.

Zgodnie z powyższymi założeniami Nplate spowoduje zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) o 6,8 mln PLN w roku 2015 i o 8,1 mln PLN w roku 2016.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2010
- International Consensus Report (ICR) 2010
- The American Society of Hematology (ASH) 2011
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011/2013

We wszystkich publikacjach, Nplate (romiplostym) jest rekomendowany do stosowania w co najmniej II linii leczenia u pacjentów stwierdzoną opornością na aktywne leczenie standardowe i leczenie ratunkowe, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. W leczeniu II linii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wytyczne wymieniają również inny lek z grupy agonistów TPO-R: Revolade (eltrombopag).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5034.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nplate (romiplostym), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 µg we wskazaniu pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 398/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nplate (romiplostym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3) oraz raportu nr OT.422.13.2017 Nplate (romiplostym) we wskazaniu: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ICD10: D69.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.