



Opinia nr 32/2018

z dnia 10 sierpnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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 Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii.

Do analizy skuteczności włączono 2 publikacje odnoszące się do badania jednoramiennego (NCT0092283), w którym eltrombopag stosowany był u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne oraz publikację Lengline 2017, stanowiącą retrospektywną analizę historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych ocenianym lekiem we Francji.

Głównym kryterium oceny skuteczności w badaniu NCT0092283 było wystąpienie hematologicznej odpowiedzi na leczenie (tj. liczba płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek przekraczała wcześniej określone poziomy). W publikacjach odnoszących się do badania NCT0092283 raportowano hematologiczną odpowiedź na leczenie u ponad 40% badanych w okresie 12-16 tygodni. Z kolei w badaniu Lengline 2017 odsetek ten był jeszcze wyższy: 74% pacjentów odpowiedziało na leczenie, aczkolwiek należy zauważyć, że w badaniu tym okres leczenia był dłuższy – mediana czasu leczenia wynosiła 8 miesięcy.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach eltrombopag był dobrze tolerowany u pacjentów. Raportowano występowanie zakażenia górnych dróg oddechowych, bólów mięśniowo-szkieletowych, półpaśca, zapalenia tkanki łącznej, nudności i wymiotów, wirusowego zapalenia wątroby, wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, depresji,



osłabienia oraz zapalenia mięśni (Olnes 2012). W publikacji Desmond 2014 stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa jak w badaniu pierwotnym, tj. Olnes 2012. W badaniu Lengline 2017 większość zdarzeń niepożądanych była związana z dysfunkcją szpiku kostnego, infekcjami (głównie gorączka neutropeniczna) i krwotokami.

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że po niepowodzeniu terapii globuliną antytymocytową razem z cyklosporyną, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować alternatywną terapię immunosupresyjną w postaci eltrombopagu. Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2016 w przypadkach opornych na leczenie zalecają leczenie zachowawcze, nie odniesiono się w nich do eltrombopagu, co prawdopodobnie wynika z faktu iż wytyczne te były przygotowane zanim opublikowano dane o skuteczności eltrombopagu w ciężkiej anemii aplastycznej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2018 r., poz. 1510.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Anemia aplastyczna (niedokrwistość aplastyczna; ang. aplastic anaemia, AA) to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań około 30 r.ż.), obserwuje się nieznaczną przewagę płci męskiej. Wyróżnia się postaci pierwotne, wrodzone (20% przypadków) i wtórne, nabyte (80% przypadków). Najczęstsza postać wrodzona to niedokrwistość Fanconiego (1/100 000 urodzeń) dziedziczona autosomalnie recesywnie. Postacie nabyte występują najczęściej między 15. i 25. r.ż. i u osób >60 r.ż. Jedną z przyczyn wystąpienia postaci wtórnej anemii aplastycznej są zespoły mielodysplastyczne. Nabyta anemia aplastyczna jest natomiast skutkiem reakcji autoimmunologicznej. Leczenie przyczynowe polega na alogenicznym przeszczepieniu szpiku, leczeniu immunosupresyjnym z zastosowaniem globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG), zwykle razem z cyklosporyną (CsA), zastosowaniu cyklofosfamidu w dużych dawkach oraz na zastosowaniu androgenów.

Rokowanie oraz sposób leczenia bezpośrednio zależą od stopnia nasilenia zmian. Choroba może się rozwijać szybko, ale u wielu chorych przebieg jest stabilny przez wiele lat, a nawet może nastąpić samoistna poprawa.

Chorzy z AA w postaci nieciężkiej zwykle nie wymagają leczenia, a choroba nie stanowi zagrożenia dla ich życia. W ciężkich przypadkach obserwowana jest duża śmiertelność w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy (bez leczenia). Ryzyko powikłań i zgonu koreluje ze stopniem cytopenii oraz słabo z komórkowością szpiku. Bez swoistego leczenia można się spodziewać, że u 80% chorych z ciężką lub bardzo ciężką AA w ciągu 2 lat nastąpi zgon. Najczęstsze przyczyny zgonu to ciężkie zakażenia grzybicze lub sepsa bakteryjna.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie spośród technologii lekowych wskazywanych w wytycznych jako terapie alternatywne/eksperymentalne jedynie eltrombopag jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej. Wymieniany w wytycznych alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada, Novartis) jest obecnie zarejestrowany jedynie do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Ponadto w ChPL Lemtrada zawarto informację, że

u pacjentów nie chorujących na SM, stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczną.

Wytyczne kliniczne w ramach kolejnych linii leczenia wymieniają również należące do steroidów androgeny (np. danazol). Zdaniem ekspertów z The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) stosowanie steroidów jako leczenia wspomagającego w ciężkiej anemii aplastycznej (AA) nie jest poparte klinicznymi dowodami na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej. Wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań związanych z infekcjami i ze zwiększoną toksycznością leczenia (EBMT Risitano 2017). Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii wskazując jako potencjalną najtańszą technologię stosowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu, tj. należące do androgenów oksymetolon i metyltestosteron, równocześnie zaznaczył, że ta grupa leków jest marginalnie skuteczna, a podawanie ich wynika z braku innych opcji terapeutycznych. Wspomniany w wytycznych danazol nie jest zarejestrowany w leczeniu anemii aplastycznej, zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych z tą substancją czynną dopuszczonych do obrotu w Polsce obejmują endometriozę i dysplazję gruczołu sutkowego.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), za technologię alternatywną należy uznać leczenie zachowawcze, czyli najlepszą terapię wspomagającą (BSC – ang. best supportive care).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag, substancja czynna produktu Revolade, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Revolade 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)
- 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

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

W ramach analizy klinicznej włączono 3 pełnotekstowe publikacje dotyczące stosowania eltrombopagu u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną oporną na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne:

- Olnes 2012 i Desmond 2014 – dwie publikacje odnoszące się do prospektywnego badania jednoramiennego NCT0092283 (Olnes 2012 - wyniki dla 25 pacjentów w 12-tygodniowym okresie obserwacji, Desmond 2014 - wyniki dla 43 pacjentów w 12-14-tygodniowym okresie obserwacji). Do badania NCT0092283 włączano dorosłych pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, potwierdzoną badaniem szpiku i badaniem cytogenetycznym
- Lengline 2017 – retrospektywna analiza historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji.

Ponadto w ramach dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zdecydowano się przedstawić wyniki dotyczące występowania ewolucji klonalnej u pacjentów przyjmujących eltrombopag przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Winkler 2017, zaprezentowanym na 2017 ASH Annual Meeting.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z publikacją Olnes 2012, po 12 tygodniach obserwacji 11 z 25 pacjentów z ciężką anemią aplastyczną (44%) wykazywało odpowiedź hematologiczną w co najmniej jednej linii komórkowej krwi (tj. erytrocyty, leukocyty lub płytki krwi), przy minimalnych efektach toksycznych. U 9 pacjentów odnotowano brak konieczności kolejnych transfuzji płytek krwi (mediana wzrostu liczby płytek wyniosła 4400/mm³). Poprawę poziomu hemoglobiny zaobserwowano u 6 pacjentów (mediana wzrostu wyniosła 4,4g/dl), wśród których 3 pacjentów było zależnych od transfuzji czerwonych krwinek przed leczeniem, a po zastosowaniu eltrombopagu nie były one konieczne. U dziewięciu pacjentów odnotowano zwiększenie liczby neutrofilów (mediana wzrostu wyniosła 1 350/mm³). Odpowiedź na leczenie uzyskana u 44% pacjentów była istotna klinicznie, a otrzymane wyniki zdaniem autorów publikacji świadczą o skuteczności eltrombopagu w stymulacji hematopoezy na poziomie prymitywnych komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z publikacją Desmond 2014 eltrombopag zastosowano u 43 pacjentów. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów, u których po 12-16 tygodniach leczenia wystąpiła odpowiedź na eltrombopag (liczba płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek przekraczała wcześniej określone poziomy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi leczenia wyniosła 12 tygodni (zakres: 8-14). W tym badaniu 40% pacjentów (17 z 43) zareagowało na leczenie po 12 tygodniach, a u 65% tych pacjentów (11 z 17) liczba płytek krwi wzrosła o co najmniej 20 000 w mikrolitrze lub osiągnięto stabilną liczbę płytek krwi bez potrzeby przeprowadzania transfuzji krwi. U 5-ciu pacjentów, u których uzyskano normalizację morfologii krwi, lek odstawiono po okresie, dla którego mediana (Me) wyniosła 28,5 miesiąca (zakres 9-37 m-cy), z czego efekt terapeutyczny utrzymywał się przez okres Me=13 miesięcy (zakres 1-15 m-cy).

Badanie Lengline 2017 opierało się na analizie historii choroby pacjentów leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji w latach 2012-2016. Do badania włączono 46 pacjentów, których podzielono na dwie kohorty w zależności od momentu włączenia leczenia eltrombopagiem, tj. jako leczenie pierwszej albo kolejnych linii. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej, w oparciu o definicje National Institutes of Health (NIH), dotyczące liczby płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek. Kohorta B objęła 35 pacjentów uprzednio leczonych ATG. Mediana czasu leczenia eltrombopagiem w tej kohorcie wyniosła 6 miesięcy (zakres: 2-39), natomiast u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź hematologiczną – 8 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci poddawani byli transfuzjom: 34 pacjentów otrzymywało transfuzje czerwonych krwinek (Me=4 jednostki miesięcznie), a 33 otrzymywało płytki krwi (Me= 3 jednostki koncentratu 0,5x10¹¹x kg miesięcznie). Po 3 miesiącach leczenia 44% pacjentów nie wymagało transfuzji (49% przy ostatnim follow-up), a poziom hemoglobiny wyniósł 2,75 g/dL (IQR: 1,15-4,03).

Odpowiedź hematologiczną zgodnie z definicją NIH (spełnienie co najmniej jednego z trzech kryteriów) osiągnięto u 26 (74%) pacjentów, natomiast odpowiedź trójkierunkową osiągnięto u 12 (34%) pacjentów. Silną odpowiedź (ang. robust response) osiągnięto u 7 (20%) pacjentów.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Olnes 2012 ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do hospitalizacji były bóle brzucha i niedociśnienie ortostatyczne, ciężka wysypka, ciężkie krwawienie z dziąseł oraz epizody gorączki z neutropenią. Oprócz powyższych zdarzeń niepożądanych raportowano także występowanie zakażenia górnych dróg oddechowych (3/26), bólów mięśniowo-szkieletowych (2/26), półpaśca (1/26), zapalenia tkanki łącznej (1/26), nudności i wymiotów (1/26), wirusowego zapalenia wątroby (1/26), wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (1/26), depresji (1/26), osłabienia (1/26) oraz zapalenia mięśni (1/26).

U dwóch pacjentów nieodpowiadających na leczenie, w wyniku ewolucji klonalnej, doszło do zmian w chromosomie 7. Jeden pacjent zmarł z powodu progresji do białaczki szpikowej, natomiast drugi został zakwalifikowany do HSCT (transplantacja komórek krwiotwórczych). U pacjentów, u których zaobserwowano hematologiczną odpowiedź na leczenie nie odnotowano przypadków rozwoju syndromu mielodysplastycznego lub ewolucji klonalnej. Po okresie obserwacji w badaniu odnotowano jeszcze 2 zgony spowodowane zakażeniem u pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

W publikacji Desmond 2014 stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa jak w badaniu pierwotnym, tj. Olnes 2012. Wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 19% pacjentów (8/43), z których 5 miało zmiany w chromosomie 7. Sześcioro z tych pacjentów nie odpowiedziało na leczenie eltrombopagiem. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

W badaniu Lengline 2017 ocenę bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu wykonano dla okresu follow-up, którego mediana wyniosła 9 miesięcy dla kohorty A (ELT jako I. linia leczenia) i 13 miesięcy dla kohorty B (ELT jako kolejna linia leczenia). Większość zdarzeń niepożądanych była związana z dysfunkcją szpiku kostnego, infekcjami (głównie gorączka neutropeniczna) i krwotokami, które zaraportowano łącznie u 13 pacjentów z kohorty A i 6 pacjentów z kohorty B. U 13 pacjentów stwierdzono podwyższony poziom transaminaz (stopień 1, n=9, stopień 2, n=2, stopień 3, n=2), od 1,5 do 8 razy wyższy względem normy bez zaburzeń czynności wątroby, u jednego pacjenta wystąpiła hiperbilirubinemia drugiego stopnia, jeden pacjent cierpiał na bezsenność stopnia 2, u jednego pacjenta rozwinął się zlokalizowany rak płuca wymagający operacji. W żadnej z kohort nie obserwowano zdarzeń zakrzepowych ani trombocytozy (maksymalna liczba płytek: $250 \times 10^9/L$). Wśród pacjentów, u których dokonano oceny rozmiaru klonu PNH (napadowa nocna hemoglobinuria) po leczeniu eltrombopagiem, stwierdzono nieistotny statystycznie wzrost wielkości o 45%, co jest zgodne z naturalnym przebiegiem odpornej na leczenie AA.

Zaraportowano łącznie 6 zgonów – wszystkie wystąpiły u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Przyczyny zgonów w badaniu były następujące: wylew krwi do mózgu (u dwóch pacjentów z małopłytkowością i u jednego pacjenta z ostrą białaczką szpikową), nagły zgon spowodowany prawdopodobnie zatorowością płucną powstałą 6 miesięcy po zakończeniu stosowania eltrombopagu, wstrząs septyczny, zgon po przeszczepieniu krwi pępowinowej.

W doniesieniu konferencyjnym Winkler 2017, zaprezentowanym na 2017 ASH Annual Meeting, przeanalizowano związek między wynikami skuteczności leczenia eltrombopagiem oraz cytogenetyczną progresją choroby łącznie dla populacji pacjentów z badania NCT0092283 (Olnes 2012, Desmond 2014) oraz populacji z badania II fazy NCT01891994, które obejmowało 39 pacjentów z rSAA przyjmujących eltrombopag w dawce 150 mg dziennie przez 6 m-cy. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 8 lat. Ewolucja klonalna wystąpiła u 18% pacjentów (16/83) i była wczesnym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem. Ryzyko wystąpienia klonalnej ewolucji 24 miesiące po leczeniu było porównywalne z danymi

historycznymi dla pacjentów z rSAA. Zdaniem autorów publikacji zaobserwowany związek w czasie między wystąpieniem ewolucji klonalnej a ekspozycją na lek sugeruje, że w pewnej grupie pacjentów eltrombopag może promować ekspansję wcześniej już istniejących, nieaktywnych do tej pory klonów z nieprawidłowym kariotypem. W trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia eltrombopagiem wskazane jest monitorowanie pacjentów z rSAA.

Zgodnie z ChPL Revolade, do bardzo często występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu eltrombopagu w populacji pacjentów z ciężką postacią anemii aplastycznej (SAA, ang. severe aplastic anaemia) należą: bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, ból brzucha, biegunka, nudności, wzrost aktywności transaminaz, krwawe wylewy podskórne, bóle stawów, skurcze mięśni, ból w kończynie, uczucie zmęczenia, gorączka neutropeniczna, gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Revolade 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)
- 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.

EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Revolade w powyższych wskazaniach za pozytywny.

Ograniczenia analizy

- włączone badania nie zawierają porównania z wybranym komparatorem, tj. leczeniem objawowym (BSC). Badanie NCT0092283 przedstawione w publikacjach Olnes 2012 i Desmond 2014 to próba kliniczna drugiej fazy, nie zawiera porównania z komparatorem. W publikacji Lengline 2017 przedstawiono natomiast retrospektywną analizę historii choroby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych eltrombopagiem w 15 ośrodkach we Francji.
- Populacja z odnalezionych badań nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną w zakresie liczby wcześniejszych schematów terapeutycznych. Odnalezione badania dotyczą pacjentów z anemią aplastyczną oporną na leczenie, co definiuje się jako brak odpowiedzi na leczenie z utrzymującą się ciężką pancytopenią w 6 miesięcy po 1 cyklu leczenia immunosupresyjnego (Marsh 2013);
- biorąc pod uwagę, że wnioski składane w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczą pacjentów, dla których wyczerpano dostępne refundowane opcje terapeutyczne, można założyć, że pacjenci stanowiący populację docelową będą wcześniej leczeni większą liczbą cykli leczenia immunosupresyjnego niż jeden cykl. Tymczasem w publikacji Lengline 2017 w kohorcie B obejmującej pacjentów z oporną na leczenie (70%) lub nawrotową AA (30%), jedynie połowa pacjentów było wcześniej leczona więcej niż 1 cyklem ATG. Pacjenci opisani w publikacji Olnes 2012 mieli wcześniej od 1 do 4 cykli immunosupresji, mediana wyniosła 2 cykle (brak informacji o odsetkach pacjentów). W publikacji Desmond 2014 podano jedynie

informację, że pacjenci mieli przynajmniej jeden cykl IST. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z publikacją Desmond 2014 liczba wcześniejszych cykli leczenia nie wpływała na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem u pacjentów z ciężką AA.

- włączone badania obejmują niewielką liczbę chorych: Olnes 2012 – 25 chorych, Desmond 2014 – 43 chorych, Lengline 2017 – 35 chorych w kohorcie B (pacjenci z oporną na leczenie lub nawrotową AA), co ogranicza możliwość odniesienia wyników do populacji chorych leczonych w rzeczywistości.

Ocena konkurencyjności cenowej

Cena za 1 opakowanie produktu leczniczego Revolade zgodnie ze zleceniem MZ wynosi: á 25 mg [REDACTED] zł (UCZ); [REDACTED] zł (CHB); á 50 mg [REDACTED] zł (UCZ); [REDACTED] zł (CHB) Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest [REDACTED] od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ, jednak [REDACTED]

[REDACTED] Należy również zwrócić uwagę, że w innym wniosku w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych dot. produktu leczniczego Revolade we wskazaniu wtórna małopłytkowość [REDACTED]

Produkt leczniczy Revolade jest jedynym dopuszczonym obecnie do obrotu na terenie RP produktem leczniczym, zawierającym eltrombopag.

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

Cena netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Revolade podana w zleceniu MZ to [REDACTED] netto za opakowanie 28 tabl. á 25 mg oraz [REDACTED] netto za opakowanie 28 tabl. á 50 mg, natomiast wartość netto 3-miesięcznej terapii oszacowana jako koszt 6 opakowań 28 tabl. á 25 mg i 5 opakowań 28 tabl. á 50 mg wynosi [REDACTED] netto.

Oszacowana cena hurtowa brutto opakowania 28 tabl. á 25 mg wynosi [REDACTED], a opakowania 28 tabl. á 50 mg wynosi [REDACTED], natomiast oszacowana cena hurtowa brutto 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED].

W celu oszacowania całkowitych wydatków płatnika na finansowanie terapii produktem leczniczym Revolade u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, podjęto próbę określenia liczebności populacji docelowej, w oparciu o dane literaturowe i stanowiska ekspertów. Jako źródło danych literaturowych wykorzystano publikację *Vaht 2017*, opisującą populację chorych na anemię aplastyczną w Szwecji w latach 2000-2011. Zgodnie z wynikami badania zapadalność na anemię aplastyczną wynosi 2,35 (95% CI: 2,06-2,64)/milion osób. Spośród wszystkich chorych na AA w Szwecji ok. 83% stanowiły osoby >18 lat, ok. 62% choruje na ciężką anemię aplastyczną i u ok. 32% zastosowano II linię leczenia (I. linia nieskuteczna). Wykorzystując powyższe dane, na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczebności polskiej populacji, oszacowano, że populacja docelowa zgodna ze zleceniem MZ, może obejmować 15 osób, co jest zgodne z opinią jednego z ekspertów klinicznych. Natomiast na podstawie opinii innego eksperta klinicznego populację docelową wyliczono na 46 osób.

Koszt refundacji 3-miesięcznej terapii (6 opakowań 28 tabl. á 25 mg i 5 opakowań 28 tabl. á 50 mg) 15 pacjentów może wynieść ok. [REDACTED] zł, natomiast koszt rocznej terapii tej grupy pacjentów może wynieść ok. [REDACTED] (ok. [REDACTED] zł dla populacji wynoszącej 46 osób).

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od stosowanej dawki (której wielkość zgodnie z ChPL uzależniona jest od poziomu PLT) oraz rzeczywistej liczby pacjentów z ciężką anemią aplastyczną, u których wyczerpano wszystkie możliwe refundowane opcje terapeutyczne.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów cierpiących na ciężką anemię aplastyczną:

- Praktyka Hematologiczna 2016
- South Yorkshire Regional Haemato-oncology Network (SYRHON) 2018
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016
- British Society for Haematology (BSH) 2016
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO 2012

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje, że po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, tj. terapii immunosupresyjnej ATG+CsA, przy równoczesnym braku możliwości wykonania HSCT, można zastosować kolejny kurs ATG+CsA, a następnie alternatywną/eksperymentalną terapię immunosupresyjną w postaci eltrombopagu (SYRHON 2018, BCSH 2016), alemtuzumabu (SYRHON 2018, DGHO 2012) albo wdrożyć terapię androgenową, np. danazolem (SYRHON 2018, DGHO 2012). Polskie wytyczne Praktyka Hematologiczna 2016 w przypadkach opornych na leczenie zalecają leczenie zachowawcze. W polskich wytycznych nie odniesiono się do eltrombopagu, co zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii wynika z tego, że „wytyczne były przygotowane w roku 2015, kiedy jeszcze nie było danych o skuteczności eltrombopagu w ciężkiej anemii aplastycznej”.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.07.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3257.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3) oraz raportu nr OT.422.23.2018 Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych